No 34

UNIVERSITE PARIS-SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

Année 1975 n°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LE MERLE Jean-Jacques

Né le 11/8/1946 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

FREQUENCE DES ASSOCIATIONS MORBIDES (AUTRES QUE LA MYASTHENIE) DANS LA PATHOLOGIE DU THYMUS

CONSIDERATIONS STATISTIQUES A PARTIR D'UNE SERIE DE MALADES OPERES AU CENTRE CHIRURGICAL MARIE-LANNELONGUE

Président : Monsieur le Professeur BOUVIER

UNIVERSITE PARIS-SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

Année 1975 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LE MERLE Jean-Jacques

Né le 11/8/1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

FREQUENCE DES ASSOCIATIONS MORBIDES (AUTRES QUE LA MYASTHENIE) DANS LA PATHOLOGIE DU THYMUS

CONSIDERATIONS STATISTIQUES A PARTIR D'UNE SERIE DE MALADES OPERES AU CENTRE CHIRURGICAL MARIE LANNELONGUE

Président : Monsieur le Professeur BOUVIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma Femme

A mon Fils

A ma Soeur

A ma Grand-Mère

A mon Grand-Père

A mes Beaux-Parents

A toute ma Famille

Et à tous mes Amis

avec toute mon affection

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0009

A Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hopitaux

Que nous remercions respectueusement pour avoir accepté la Présidence de notre thèse et la somme de connaissances que nous avons pu acquérir dans sont service.

A Monsieur le Docteur Henri LE BRIGAND
Membre de l'Académie de Chirurgie
Chirurgien des Hopiteaux de Paris
Chirurgien Chef du Centre Chirurgical MARIE-LANNELONGUE

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance pour nous avoir proposé le sujet de ce travail, ainsi que pour ses conseils et sa collaboration judicieuse.

A mes Maître d'Externat :

Monsieur le Proffesseur MATHE

Monsieur le Professeur BACH

Monsieur le Docteur DEPIERRE

Monsieur le Docteur MONOD-BROCA

Madame le Docteur BOITELLE

Monsieur le Docteur LE ROY

Avec toute notre reconnaissance

INTRODUCTION

Bien qu'encore du domaine de la rareté, les affections apparemment disparates qui accompagnent les tumeurs du thymus plus souvent reconnues à notre époque, voient leur fréquence et leur intérêt augmentés en même temps que les recherches expérimentales concernant l'immunité.

Plus d'une centaine d'observations témoignent que myasthénie ou tumeurs du thymus sont associées ensemble ou séparément et de façon apparemment non fortuite à des affections qui entrent dans le cadre de la pathologie immunitaire : a- ou hypogammaglobulinémie, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, érythroblastopénie chronique, lupus érythémateux disséminé, anémie hémolytique ou hyperglobulinémie, pemphigus, myosite, sclérodermie. Certaines de ces affections comportent un trouble faisant apparaître des phénomènes auto-immunitaires, d'autres un trouble des défenses immunitaires, l'analyse de ces observations permettant d'aider à la compréhension et à l'approche sous un jour nouveau du rôle central joué par le thymus dans les phénomènes si complexes de l'immunité. A l'inverse la recherche expérimentale apporte des éclaircissements quant à l'approche thérapeutique et à la compréhension de l'origine et des liens entre ces affections dont l'association et le déroulement restent souvent stupéfiants dans le cadre actuel de nos connaissances.

Nous avons voulu dans ce travail faire une étude statistique de la fréquence des affections morbides retrouvées en association avec les dysfonctionnements thymiques, les tumeurs du thymus et (ou) la myasthénie en reprenant tous les dossiers de malades adressés au centre chirurgical Marie Lannelongue pour thymectomie entre les années 1955 et 1974 soit au total 145 observations. Parmi ces 145 malades nous en avons retrouvé 14 qui présentaient le type d'association précédemment envisagé.

Nous avons volontairement exclu toute considération pathogénique étant donné l'absence d'unanimité rencontrée, absence d'unanimité résultant des difficultés d'interprétation soulevées par rapport aux modèles expérimentaux. Ces résultats expérimentaux, malgré les grands progrès qui ont été réalisés ces dix dernières années, étant encore modestes, fragmentaires et souvent contradictoires, les hypothèses qui peuvent être émises à la lueur de ces observations sont extrêmement fragiles.

Nous avons voulu dans un premier temps faire un bref rappel historique des notions concernant le rôle du thymus dans l'organisme.

Puis avant d'aborder l'étude résumée des observations retenues et leur analyse synthétique par rapport aux données de la littérature nous envisagerons, dans un chapitre de généralités, une étude rapide du thymus sur le plan embryologique, anatomique et histologique; nous ferons ensuite un exposé un peu plus long sur le thymus et son rôle dans l'immunité.

HISTORIQUE

Connu depuis toujours le thymus était considéré par GALIEN comme le matelas protecteur du coeur et le régulateur du caractère, opinion qui s'imposa faute de contradicteur pendant quelques siècles.

L'étude du thymus et de ses fonctions, fondée sur des bases expérimentales et anatomocliniques ne commence guère qu'au 19e siècle.

RESTELLI, en 1845, s'attaque aux premières thymectomies sur des mammifères très jeunes (chèvres, veaux). La grande majorité des animaux moururent et l'on n'attacha pas d'autre importance à ces expérimentations jugées sans intérêt quant à la connaissance du rôle de cet organe.

Il fallait donc trouver d'autres moyens pour ouvrir de nouvelles portes et la méthode anatomoclinique eut son heure de gloire. La vérification post-mortem et la constatation de "l'hypertrophie thymique" chez certains sujets permit à l'époque de MARFAN de le rendre responsable d'une pléiade de symptômes : troubles de la déglutition, dysphagie, toux quinteuse, convulsions, vomissements, etc... Les associations symptomatiques les plus disparates furent envisagées et expliquées par un trouble thymique, telle celle de PALTAUF en 1890 avec pâleur, adénopathies, grosse rate, aspect bouffi, eczéma, vagotonie, spasmophilie, etc...

Enfin l'idée que le thymus était responsable de la mort subite du nourisson germa progressivement à la suite de la nécropsie qui découvrait un gros thymus dans ces circonstances. Toute évolution morbide faisant fondre le thymus, la mort subite n'avait pas la même conséquence et ce thymus que l'on croyait pathologique était en fait normal.

Malgré ces errements, la méthode analytique et objective eut quelques succès telles la découverte et la classification des thymomes, la mise en évidence d'un thymome chez un sujet atteint de myasthénie en 1901 par LAGUERT et WEIGERT. De même EHRLICH dès le début du siècle montre l'incapacité théorique d'un organisme à développer des anticorps actifs contre ses propres constituants antigéniques. Il suggère cependant que cette théorie peut être mise en défaut dans de nombreuses maladies humaines. Cette idée géniale n'arrivait pas à son heure comme souvent dans l'histoire et retomba dans l'oubli pour longtemps.

Rappelons également que dès 1928 MATIAS et PRUSEL signalèrent avoir découvert à l'autopsie une tumeur thymique chez une malade de 62 ans morte d'une "anémie pernicieuse".

On essaya également d'attribuer au thymus une fonction endocrinienne. Les résultats à l'époque furent de peu d'intérêt et contradictoires mais ouvraient une voie qui est loin d'avoir été complètement explorée à ce jour.

HAMMAR dès 1938 avait envisagé la participation du thymus dans les phénomènes immunitaires. Il faudra cependant attendre encore de nombreuses années pour remettre à l'honneur cette hypothèse à partir des constatations cliniques de GOOD et

VANCO (1955) sur l'association chez un même malade d'un déficit immunologique et d'un thymome et par la découverte accidentelle de CHANG et GLICK (1955-56) du rôle de la bourse de Fabricius dans l'élaboration des anticorps chez les oiseaux. La bourse de Fabricius était connue depuis longtemps pour avoir une structure analogue au thymus et attira l'attention sur le rôle immunologique de ce dernier. Lors de démonstrations pratiques à des étudiants vétérinaires sur la vaccination des poulets, certains animaux ne présentèrent aucune réaction. CHANG et GLICK constatèrent alors que ces animaux avaient été bursectomisés quelques temps avant dans le but de connaître le rôle de la bourse. Aucune constatation pratique n'ayant été dégagée, les animaux avaient été récupérés pour les travaux pratiques des étudiants.

En 1961 trois groupes démontrèrent expérimentalement le déficit immunologique produit par la thymectomie néonatale : MILLER, ARCHER et PIERCE, FICHTELIUS, LAURELL et PHILIPSON.

En fait en dehors de la thymectomie de nombreux autres arguments mettent en évidence le rôle prépondérant joué par le thymus au sein du système lymphoïde dans les réactions d'immunité. Dans le groupe des agnathes les formes primitives n'ont ni thymus, même rudimentaire, ni réactions immunes; dans les formes plus évoluées (lamproies) apparaît une ébauche de thymus et une ébauche de réactivité immunitaire (GOOD et PAPERMASTER, 1964), de même dans la phylogenèse des vertébrés, les réactions immunitaires tout comme les organes lymphoïdes se développent parallèlement au thymus (GOOD et coll. 64-66).

Ces découvertes devaient avoir une audience extraordinaire

et ouvrir une nouvelle voie de recherche pleine d'avenir à une époque où les greffes d'organes, la pathologie autoimmune, la pathologie tumorale butaient sur ces problèmes de l'immunité. De nombreuses découvertes ont permis de préciser de mieux en mieux le rôle du thymus mais jaloux de ses secrets, ce dernier n'a pas fini de faire parler de lui.

GENERALITES

LE THYMUS

Rappel enbryologique, anatomique et histologique

Anatomie et situation

Le thymus se présente comme une formation gris blanchâtre, de consistance molle, composée de deux lobes latéraux unis sur la ligne médiane à leur partie supérieure. Le thymus est contenu dans une loge aux parois fibreuses envoyant à l'intérieur de l'organe des ramifications délimitant autant de lobules.

Il est situé à la partie inférieure du cou et dans la cavité thoracique, en avant de la trachée et des gros vaisseaux du médiastin antérieur; sa partie antérieure se moule sur le sternum et l'extrémité antérieure des côtes. Il entre en rapport latéralement avec les paquets vasculonerveux du cou et de la plèvre médiastine, en haut avec le corps thyroïde, en bas il prend appui sur le péricarde.

Embryologie

Il apparaît très tôt au cours de la vie embryonnaire et se développe à partir de la troisième paire des arcs branchiaux sous forme de deux évaginations endodermiques symétriques et communes au départ avec celles des parathyroïdes. A la sixième semaine les ébauches glandulaires perdent leurs connexions avec la paroi pharyngienne et migrent en direction caudale et médiane

entraînant les parathyroïdes. Le corps thymique rejoint rapidement sa situation définitive dans le thorax et fusionne avec son homologue. Au cours du troisième mois les cellules épithéliales initiales s'organisent pour former un réseau plus lâche réticulo épithélial qui se laisse pénétrer par les éléments conjonctifs et vasculaires. C'est à cette période qu'apparaissent les thymocytes, cellules rondes et sombres semblables aux lymphocytes. A la fin du troisième mois le thymus a pratiquement sa structure définitive. A la naissance le thymus est volumineux (8 à 25 g), augmente graduellement jusqu'à la puberté (20 à 50 g). La glande régresse ensuite lentement. Si le poids du thymus est exprimé par rapport au poids total du corps, il diminue constamment à partir de la naissance et présente une involution adipeuse progressive avec raréfaction des thymocytes mais reste toujours identifiable.

Histologie

Le thymus a une structure lobulaire, chaque lobe étant divisé en lobules par des expansions de la corticale. Chaque lobule comprend deux zones identifiables : la corticale périphérique, d'aspect sombre et la médullaire centrale, d'aspect clair. Pourtant comme le dit CAZAL, leur constitution est fondamentalement la même ; cellules épithéliales prédominant dans la médullaire et cellules lymphocytaires prédominant dans la corticale.

Les cellules constituant le thymus ont engendré de nombreuses discussions. Abondance externe de petites cellules rondes ressemblant aux lymphocytes : les thymocytes qui sont des lym-

phocytes à un stade particulier de leur évolution, grandes cellules claires de nature épithéliale comme l'a montré la microscopie électronique. Par ailleurs il existe au sein de la médullaire des formations composées de cellules en écailles disposées en bulbe d'oignon appelées corpuscules de Hassal, de cellules myoïdes et de cellules contenant des granulations ressemblant à celles des cellules β des îlots de Langherrans. Le massif épithélial constituant le lobule est pénétré par un fin réseau conjonctivo-vasculaire. Vaisseaux et conjonctif péri-vasculaire sont séparés du massif lymphoépithélial par une membrane basale. Les lymphocytes ne sont donc en contact qu'avec les cellules épithéliales à l'inverse des autres organes lymphoïdes. Ceci permet de définir le thymus comme un organe lymphoépithélial (CAZAL).

Le thymus et l'immunité

Le rôle du thymus apparaît prépondérant et fondamental au sein du système cellulaire qui commande les réactions immunitaires.

Un antigène introduit dans un organisme par voie parentérale, transcutanée ou transmuqueuse est d'abord "reconnu" selon un mécanisme non encore complètement élucidé. Il provoque alors toute une série de transformations cellulaires qui va aboutir soit à la fabrication d'anticorps expulsés hors de la cellule lymphoplasmocytaire soit à la constitution de "lymphocytes armés". Les anticorps seront véhiculés par voie humorale et vont à la recherche de l'antigène avec lequel ils se combinent pour le neutraliser. Les "lymphocytes armés" vont eux-mêmes détruire l'antigène où il se trouve.

Un schéma satisfaisant des phénomènes cellulaires qui sont à la base de l'immunité doit tenir compte de toutes les cellules lymphoïdes de l'organisme : cellules thymiques, cellules lymphoïdes des ganglions et dans la pulpe blanche de la rate mais également dans le tube digestif au niveau des amygdales et des plaques de Peyer, dans la moelle osseuse enfin.

Quel est donc le rôle du thymus au sein du système immunitaire ?

Le schéma que l'on peut proposer est proche de celui fourni par ROITT et coll. largement inspiré des travaux de MILLER.

Les précurseurs de la lignée lymphoïde se trouvent dans la moelle osseuse et gagnent ensuite le thymus où ils devien-

nent immunologiquement compétents et où ils se multiplient activement à l'abri de toute stimulation antigénique. Ces cellules vont ensuite abandonner le thymus pour constituer le pool circulant des lymphocytes. Elles colonisent ainsi les régions paracorticales des ganglions et les cordons lymphoïdes péri-artéliolaires de la rate. Réagissant avec certains antigènes ces cellules pyroninophyles donnent à leur tour naissance à de petits lymphocytes qui peuvent recirculer. Ces petits lymphocytes semblent à l'origine des réactions d'immunité cellulaire : rejet de greffe et réaction d'hypersensibilité retardée. Dans ce cas il apparaît que les lymphocytes sensibilisés sont en petit nombre au sein de l'infiltrat qui caractérise la lésion. La plupart des cellules présentes seraient immobilisées sur place par un "migration inhibitory factor" sécrété par les lymphocytes immuns qui produiraient de plus une substance vasodilatatrice permettant l'afflux de cellules lymphocytaires et macrophagiques.

Le thymus apparaît donc comme un organe lymphoïde "central" tenant sous sa dépendance les réactions d'immunité cellulaire.

Par contre on admettait que le rôle des cellules issues du thymus dans la fabrication des anticorps était pratiquement nul. Celle-ci était sous la dépendance de la bourse de Fabricius chez les oiseaux et, chez l'homme, de son équivalent que l'on pense localisé au tissu lymphoïde digestif.

Ces notions ont été bouleversées par MILLER qui a démontré que la fabrication de certains anticorps par les cellules plasmocytaires dérivées de la moelle nécessite formellement

une action spécifique des cellules thymiques selon le schéma suivant : La cellule issue du thymus se modifie au contact de l'antigène et donne naissance à de nouveaux lymphocytes incapables de fabriquer l'anticorps spécifique. Il faut pour cela que s'établisse une coopération entre la cellule thymique et une cellule médullaire probablement controlée par la bourse de Fabricius ou son équivalent humain. Il reste à éclaircir la nature de cette coopération et les positions sont très divergentes. Pour MILLER cette coopération suppose que les deux cellules qui coopèrent sont toutes deux prédestinées à reconnaître l'antigène. COHN au contraire pense que cela est très improbable et prétend que la cellule thymique pourrait n'être qu'un moyen de transport qui, par le biais d'un mécanisme complexe, absorberait l'antigène et l'apporterait à la cellule prédestinée d'origine médullaire "β dependent".

On en est donc presque arrivé à considérer que le thymus est indispensable à la synthèse des anticorps. Or cette hypothèse se heurte à un obstacle presque insurmontable : la thymectomie chez les souriceaux nouveau-nés n'entraîne pas de baisse sensible du taux des immunoglobulines. Il semble cependant que ces affirmations ont peut-être été un peu rapides, d'autre part qu'un certain nombre de cellules thymiques ont pu s'échapper du thymus avant l'intervention et coloniser tôt la rate et les ganglions en nombre insuffisant cependant pour assurer les réactions d'immunité cellulaire.

Par ailleurs l'expérience des chambres millipores montre

que le thymus peut agir autrement qu'en fournissant des cellules : des fragments de thymus sont enfermés dans une logette percée d'orifices dont les dimensions sont suffisantes pour laisser passer liquides et molécules mais trop petites pour laisser filtrer les cellules. Si l'on greffe ce système à un animal thymectomisé à la naissance, on assiste à une certaine compensation du déficit habituel. Il paraît donc logique de conclure que le thymus sécrète une substance hormonale qui favorise la multiplication des cellules lymphoïdes. Cette substance serait sécrétée par les cellules épithéliales thymiques. De fait on a pu isoler à partir d'extraits thymiques plusieurs substances ayant ces propriétés.

Nous allons maintenant aborder les phénomènes d'autoimmunisation, phénomènes que l'on rencontre de façon non exceptionnelle au cours de l'étude de la pathologie thymique.

La règle selon laquelle les molécules et les cellules ne sont pas antigéniques pour l'organisme dont elles proviennent constitue le phénomène de tolérance naturelle. Ce phénomène suppose qu'un mécanisme de reconnaissance permette aux systèmes céllulaires responsables des réactions immunitaires de distinguer les structures immunitaires qui leur sont propres de celles qui leur sont étrangères. En fait ce pouvoir de discrimination n'est qu'un aspect d'un phénomène plus général. Une tolérance spécifique d'un organisme étranger peut être établie dans l'organisme adulte par l'injection d'une dose très forte d'une substance habituellement immunogène. D'autre part la durée de la tolérance paraît être liée à la persistance de l'antigène. Elle peut être perpétuellement prolongée lorsqu'il s'agit de

cellules vivantes qui peuvent proliférer parce que le receveur est tolérant ou par injection d'antigène soluble injecté périodiquement.

Les cellules et les molécules potentiellement immunogènes seraient sans action dans l'organisme qu'elles contribuent à constituer parce qu'elles apparaissent plus ou moins tôt dans la vie foetale et que leur présence est continue. Une remarque s'impose cependant : quelle que soit la base cellulaire du phénomène, les systèmes cellulaires responsables des réactions immunitaires ne peuvent considérer comme "propres self" que les molécules ou les fragments antigéniques avec lesquels ils auront été en contact. Ceci veut dire que certaines molécules peuvent être exclues parce qu'elles appartiennent à des tissus avasculaires, et n'ayant pas de voie de drainage lymphatique ou parce qu'elles sont directement sécrétées ou excrétées, ou encore parce qu'elles restent intracellulaires; ces molécules ne peuvent donc créer de phénomène de tolérance.

Dans la théorie de la sélection clonale que défendait BURNETT les lignées lymphoïdes apparues par mutation au hasard ont une activité immunitaire spécifique et une seule : celles qui correspondent à des antigènes "propres" sont éliminées par excès d'antigène. Ce sont les clones interdits de BURNETT. Celles qui correspondent à des antigènes étrangers prolifèrent. Elles sont à l'origine de lignées de "clones" dont toutes les cellules ont la même marque.

Tout ceci aide à comprendre les théories de l'autoimmunisation.

Il faut d'abord préciser que les phénomènes d'autoimmunisation actuellement connus s'exercent vis-à-vis d'antigènes de structure ou de fonction et qu'il ne semble pas exister de phénomènes d'autoimmunisation vis-à-vis des antigènes d'histocompatibilité. L'apparition d'une autoimmunisation peut être la conséquence de trois phénomènes :

- Apparition dans la circulation générale d'antigènes jusque là exclus et par conséquent n'ayant pas bénéficié du phénomène de tolérance naturelle.
- Immunisation par des antigènes donnant une réaction croisée avec les antigènes propres, que ces antigènes soient extérieurs ou qu'il s'agisse d'antigènes propres modifiés par un état pathologique.
- Enfin l'anomalie qui fait apparaître l'autoimmunisation ne porte pas forcément sur un nouvel antigène mais peut-être une anomalie du système cellulaire immunitaire tel qu'il ne reconnaisse plus comme sien un antigène propre. Dans le cadre de la théorie de BURNETT ce serait l'émergence de clones de cellules réagissant spécifiquement contre les autoantigènes.

Au cours de ces autoimmunisations le type de lésion produite dépend du type de réaction immunitaire induite :

- Soit réponse humorale prédominante
  - La cytotoxicité des anticorps est surtout incriminée pour les éléments sanguins circulants
  - Les maladies des complexes antigènes-anticorps-complément sont une éventualité bien plus fréquente.

- Soit réponse cellulaire prédominante

  Les lésions d'hypersensibilité retardée sont les plus souvent rencontrées en pathologie autoimmune.

Il faut rappeler enfin la grande fréquence avec laquelle il est possible de mettre en évidence, par des tests in vitro, une autoimmunisation sans qu'il y ait pour autant une maladie autoimmune, ces autoimmunisations étant la conséquence d'une autre lésion pathologique et pouvant évoluer à leur tour pour leur propre compte ou disparaître avec la lésion qui leur a donné naissance.

Après avoir fait ce rappel de généralités concernant le thymus et l'immunité nous allons maintenant faire un exposé résumé de nos observations.

Sur 145 dossiers consultés nous avons retrouvé 15 observations présentant une ou plusieurs affections morbides associées à une manifestation pathologique thymique, l'indication chirurgicale étant le fait soit d'une tumeur du thymus avec ou sans bloc neuro musculaire, soit d'une myasthénie sans anomalie thymique tumorale.

Etant donné la diversité et souvent la multiplicité chez un même malade de ces affections, nous avons préféré classer les observations par ordre alphabétique. Dans l'analyse synthétique qui suit cet exposé le numéro des observations s'y rapportant sera précisé.

OBSERVATION n° 1

Madame ALBO.... Jacqueline - 49 Ans

Madame Jacqueline Albo... est âgée de 48 ans quand elle est hospitalisée en Juin 1970, pour une asthénie d'ordre psychosomatique probable. Des épisodes d'intenses fatigues ont marqué son adolescence. Treize ans auparavant, elle a présenté un accès myasthénique avec ptosis, troubles de la déglutition, phénomènes parétiques nécessitant un traitement par la prostigmine. Dès cette époque un thymone avait été recherché, sans résultat. Par la suite, tout traitement avait été arrêté et la malade avait été considérée comme une névropathe anxieuse.

En septembre 1969, au décours d'une hystérectomie pour fibrome, s'installe un état d'épuisement avec amaigrissement. Après une mise en observation en clinique médicale où l'on ne s'explique pas la cause des troubles, la patiente est admise à la clinique de neurologie et de psychiatrie du Val-de-Grâce. Dès son admission elle développe un tableau de myasthénie d'une extrême sévérité qui nécessite l'assistance respiratoire dans le service des soins intensifs du professeur agrégé Poujol. Un rétablissement précaire sera suivi d'une poussée aussi importante trois mois plus tard. Aucun indice radiologique de thymome n'apparaît.

En janvier 1971, des accès de toux quinteuse attirent l'attention sur le médiastin qui reste cependant toujours radiologiquement silencieux. Le syndrome myasthéniques est bien contrôlé par la prise quotidienne de trois comprimés de pyridostigmine.

Un mois à peine plus tard, la malade revient dans un état très alarmant. Elle présente un état d'anémie grave qui nécessite l'hospitalisation en urgence. L'hémogramme permet de compter seulement 830 000 hématies par millimètre cube dont deux réticulocytes pour mille. Le taux d'hémoglobine est de 3,2 g p.100. Le nombre des leucocytes est de 3 600 par mm3 comprenant 37 p. 100 de polynucléaires

.../...

neutrophiles et 63 p.100 de lymphocytes. Le chiffre des plaquettes est de 135.000. La sidérémie est de 130 γ avec un coefficient de saturation de la siderophylline de 35 p.100 Le taux des protides totaux est de 64 g/l avec une répartition électrophorétique normale (albumine : 67 ; 1 globuline : 2 ; 2 : 7 ; : 9 ; : 15).

Le myélogramme permet de reconnaître la nature érythroblastopénique de l'anémie. L'étalement est très pauvre, surtout en éléments de la lignée érythroblastique ; il ne comporte pas de mégocaryocytes ou de cellules blastiques (quelques dystrophies lymphocytaires sont observées).

Ce trouble médullaire a incité à rechercher une fois encore l'existence du thymone et l'on sait qu'on le trouvera, car sa présence accompagne pratiquement toujours l'association d'une myasthénie et d'une anémie grave. On le découvre, en effet, sous forme d'une tumeur médiastinale antérieure, à développement asymétrique avec un bord gauche rectiligne sur les clichés de face et des contours polycycliques sur les incidenses de profil. Il existe une extension à la partie inférieure et gauche de l'espace médiastinal antérieur.

Devant la gravité du tableau clinique, on pratique d'urgence des transfusions sanguines. Après dix flacons, l'anémie n'est que partiellement réparée (2 500 000 hématies) et des réactions d'intolérance, avec oedème de Quincke, sont observées. Aussi, la thymectomie est-elle décidée sans retard. Elle sera pratiquée à l'hôpital Marie Lannelongue, le 3 Juin 1971.

Au cours de l'intervention, en constate que le lobe gauche du thymus est déformé en masse par une infiltration tumorale bourgeonnante et qu'il existe une galette rétrosternale unique qui a envahi le péricarde et le cul-de-sac pleural droit. Malgré cela, l'exérèse de ce thymone envahissant a pu être pratiquée en totalité.

.../...

L'examen histologique confirmera qu'il s'agissait d'un thymome surtout réticulaire sans signes cytologiques évidents de malignité (Dr Demay).

Les suites opératoires ont été simples. Une cobalthérapie a complété la dure chirurgicale. Elle a été supportée sans incidents (5 000 rad, délivrés en 42 jours, dans le service du professeur Garreta).

L'évolution clinique et l'évolution hématologique ont été rapidement favorables (tableau 1). Le nombre des hématies a atteint 3 750 000, dix-neuf jours après l'intervention, alors qu'il était de 2 500 000 à la veille de celle-ci. L'anémie a été complètement réparée vingt cinq jours après la thymectomie. La réticulocytose n'a pas dépassé le taux de 60 p. 100. La patiente a retrouvé son élan vital et repris normalement ses occupations. Elle est, depuis régulièrement suivie. Malgré l'absence de crise myasthénique, elle reste tributaire de la prise quoditienne de deux comprimés de prostigmine. Par ailleurs, elle présente un syndrome qui a pu faire évoquer une collagénose, avec atteinte des phanères (pelade, onychonycie), des muscles (myosite avec rétraction tendineuse améliorée par l'intervention), des articulations (poussées fluxionnaires régressives atteignant successivement les coudes, les phalanges, les genoux).

En ce qui concerne les investigations immunologiques, il existait, avant l'intervention, des anticorps antinucléaires (taux 1/5) et antimuscle strié, les autres investigations étant négatives. Plus importante est la découverte, un an après l'intervention, de cellules L E. On a également noté, à cette époque, la persistance d'anticorps antimuscle strié bien qu'en pourcentage moindre et des modifications de l'immunoélectrophorèse avec diminution nette des immunoglobines G et, plus modérée des IgA ; et, les IgM étant par contre, en légère augmentation. Ces modifications se sontnormalisées par la suite (tableau II).

.../...

TABLEAU I - EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

	Nombre d'Hématies/ mm3	Réticulocytes (1 000)
entrée dans le service	850.000	2
t l'intervention	2.500.000	1
ours après	3.750.000	60
ours après	4.100.000	40
ois après	4.000.000	18
ois après	4.400.000	
n après	4.500.000	
ois après	4.500.000	
ns après	4.500.000	
no après	4,300000	

.../...

TABLEAU II - EXAMENS IMMUNOLOGIQUES

Examens	Avant intervention	Un an Après	Deux ans après
erches			
corps anti-érythrocytes	Négative		
- leucocytes	Négative		
- plaquettes	Négative		
- estomac	Négative		
- muscle trié	+ +	+	
- muscle lisse	Négative	Négative	
- nucléaires	+ 1/5		Négative
- DNA	Négative	Négative	
- mitochondries	Négative	Négative	
ules LE	Négative	+	
tion de Waaler-Rose	Négative	Négative	Négative
Latex	Négative	Négative	Négative
no-électrophorèse	Normale	Diminution IgG	Normale
		Discrète diminution IgA	
		Discrète augmentation IgM	
lément		Normal	

- OBSERVATION n° 2

Madame BAC... Bernadette, 60 Ans

Madame BAC... Bernadette, 60 ans, est hospitalisée dans le service du professeur Mathé pour une anémie.

Un seul antécédent est à noter : une intervention, dans la deuxième enfance, pour kystes branchiaux.

L'histoire de sa maladie se déroule en 2 périodes.

I - L'ERYTHROBLASTOPENIE

En avril 1967 apparaissent progressivement : une asthénie, une pâleur, une dyspnée. L'examen clinique découvre, en même temps que quelques ganglions axillaires peu significatifs, une tumeur du flanc droit.

La numération des globules rouges est à 1 600 00, la formule blanche est normale.

Les examens complémentaires amènent au diagnostic de tumeur rénale polaire inférieure droite. L'intervention apprend qu'il s'agit d'un kyste bénin, certainement non responsable de l'anémie temporairement corrigée par des transfusions préopératoires, mais réapparaissant après l'intervention.

Il s'agit d'une anémie isochrome, importante, à 1 340 000 G.R. le 26 Mai 1967, sans atteinte de la lignée blanche, ni plaquettaire, avec un taux relativement bas de réticulocytes (0,5 p. 100).

La ponction sternale fait la preuve de l'érythroblastopénie en montrant 3 p. 100 d'érythroblastes (2 p. 100 de polychromatophiles et 1 p. 100 d'acidophiles). Le reste de l'étalement de moelle est normal, même riche tant en cellules de la lignée blanche, qu'en cellules de la lignée plaquettaire (le taux des cellules lymphocytaires et plasmocytaires est, en particulier normal).

.../...

Le fer sérique est à 212 γ /100 ml de sang, les tests de Coombs, direct et indirect, sont négatifs, il n'y a pas d'agglutinines irrégulières. La résistance globulaire et la coagulation sont normales.

Cette érythroblastopénie a motivé la recherche de principe d'une tumeur thymique, mais radiographies et tomographies n'en découvrent pas. (Il n'a pas été fait de médiastinographie gazeuse).

De même, la recherche d'une néoplasie viscérale, d'une hernie diaphragmatique, d'une cause toxique est négative, mais on note que la vitesse de sédimentation augmente et passe de 36 mm à la première heure, le 31 mai 1967, à 45 mm et 118 mm le 11 juillet 1967.

L'insuffisance érythroblastique ne fait que s'aggraver puisque le 13 juillet 1967 il ne subsiste que 1 p. 100 d'érythroblastes dans la moelle. Il est alors décidé de tenter la corticothérapie à la dose de 30 mg de prednisone par jour associée à des transfusions de globules rouges déplasmatisés, et le chiffre de globules remonte à 3 500 000. On note une augmentation des réticulocytes (de 0,2 à 3,8 p.100 mais l'anémie s'aggrave temporairement ; 2 340 000 au lieu de 3 670 000 le mois précédent.

Toutefois, la formule médullaire s'est considérablement améliorée : le 10 août, on compte 34 p. 100 d'érythroblastes dont 5 basophiles, 15 polychromatophiles et 14 acidophiles. Dix jours plus tard le taux des globules rouges remonte à 4 millions. La vitesse de sédimentation est à 22 et 50 mm. La corticothérapie est arrêtée le 8 septembre 1967. A cette date la numération montre 4 125 000 G.R. avec seulement 4 p. 100 d'érythroblastes dans la moelle, dont 2 polychromatophiles et 2 acidophiles. Le 8 septembre 1967 est faite une injection de sérum anti-lymphocytaire suivie, quelques heures plus tard, d'une poussée thermique, et on note parallèlement une chute du taux des lymphocytes de 2 400 à 1 450/mm3.

.../...

Ultérieurement l'anémie ne se reproduira pas, le taux des réticulocytes se maintiendra à un chiffre normal (la dispa-rition de l'érythroblastopénie et l'évolution rapide 'nont pas permis de faire une étude radio-isotopique des globules rouges).

II- LE SYNDROME MYASTHENIQUE

Malgré la disparition de l'anémie, s'installe une fati-gabilité musculaire et la patiente est transférée à l'hopital Cochin, dans le service du professeur Siguier, ce tableau faisant évoquer un syndrome érythroblastopénie-myasthénie.

A l'examen d'entrée, la symptomatologie est dominée par l'asthénie musculaire associée à un amaigrissement de 10 Kg.

Cette asthénie prédomine aux racines des membres, rend la marche difficile, s'associe à un signe du tabouret et s'aggrave rapidement, confinant en quelques jours la malad[e] au lit. A ce moment, le maintien de la tête en rectitude est impossible, la position assise même est difficilement mainte-nue.

Cependant, il n'y a ni trouble de la déglutition, ni gêne respiratoire, ni ptosis, ni diplopie, même en fin d'après-midi, au plus note-t-on un discret nasonnement. Il existe également des douleurs articulaires et musculaires spontanées et provoquées. Le reste de l'examen clinique est négatif.

L'épreuve de Mary Walker est négative. Un test à la prostigmine est négatif.

Cependant un traitement d'essai par le bromure de pyridostigmine (mestinon) à la dose de 4 comprimés par jour (soit 240 mg) supprime les symptômes myasthéniques.

Examens complémentaires :

- Vitesse de sédimentation : 50-103 formule sanguine normale, constantes biologiques normales.
- Recherches de cellules de Hargraves, positives.
- Recherche d'anticorps antinucléaires, négative (professeur agrégé Seligmann).

- Recherche d'anticorps antithyroïdiens (Dr. Eyquem), négative.

- Electro et immuno-électrophorèse, normales.

ENZYMES- Transaminases S.G.O.T., 46 ; S.G.P.T., 67.

- Phospho-créatine-kinase, 15 U. (normale I).

- Aldolase, 25 U (normale 0,9 à 2,5). Chiffres normalisés une semaine plus tard.

- Réaction de Jolly (dans le domaine du cubital) négative ; mais il eût semblé préférable d'en faire la recherche dans le domaine du circonflexe).

- Biopsie musculaire, pas d'anomalies (professeur agrégé J. Lapresle).

EVOLUTION

L'arrêt de l'essai thérapeutique par la pyridostigmine d'une part, une complication infectieuse bronchique intercurrente, d'autre part, provoquent l'apparition de symptômes inquiétants : troubles respiratoires et dysphagie. Ceux-ci entraînent la reprise immédiate du traitement médical pyridostigmine-aldactone, et le transfert de la patiente, pour quelques jours en centre de réanimation respiratoire.

L'évolution sous traitement de ces accidents aigus est rapidement favorable.

Simultanément, les radiographies thoraciques en oblique médiastinale montrent l'existence d'une image ovalaire médiastinale antérieure, latéro-cardiaque droite.

Cet aspect radiologique est celui d'une tumeur thymique et s'intègre bien dans le contexte clinique : érythroblastopénie-myasthénie. L'exérèse en est décidée et la malade est adressée à l'hôpital Marie-Lannelongue où elle est opérée le 23 novembre 1967 par le Dr. H. Lebrigrand et le professeur agrégé J.P. Binet.

Après une petite thoracotomie antérieure sous-mammaire faite au bord supérieur de la 4ème côte, au niveau du 3ème espace, on découvre une tuméfaction du médiastin antérieur, grosse comme un oeuf de poule, couchée sur la face antéro-latérale droite du péricarde. L'exérèse de cette tumeur se fera particulièrement aisément, un plan de clivage ayant été trouvé au ras du péricarde.

On pratique en outre l'ablation totale du thymus. Cette exérèse est aussi aisée que l'exérèse tumorale. Les restes thymiques sont peu volumineux, peu importants, et le tissu thymique paraît sain. Aucune adhérence spéciale n'exis avec les éléments environnants, en particulier avec le tronc veineux brachio-céphalique gauche.

La malade supporte très bien cette intervention, il n'y a pas de baisse tensionnelle. Elle n'a pas reçu de curare pendant la durée de l'intervention.

COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE

- Examen anatomique - Macroscopie : petite tumeur blanche ovoïde d'environ 5 X 4 X 3 cm, bien encapsulée, ferme et blanche à la coupe.

- L'examen histologique pratiqué par le Dr Verley permet de conclure qu'il s'agit d'un thymome bénin. Le tissu tumoral est constitué par de petites cellules ovalaires à noyaux foncés, à cytoplasme peu visible, groupées en travées denses, séparées par de nombreux capillaires à paroi bien individualisée; en certains points les vaisseaux sont particulièrement nombreux et les cellules prennent un aspect presque fibroblastique. L'ensemble est régulier, il n'y a ni mitose ni anomalie nucléaire, ni aucun élément qui puisse faire soupçonner la malignité.

Sur ce fond homogène apparaissent çà et là des amas de cellules rondes de type lymphocytaire et un très grand nombre de mastocytes disséminés dans toute la tumeur.

Il n'existe aucun vestige thymique sur les fragments examinés.

Il s'agit d'un thymome bénin de type réticulo-épithélial à évolution mésenchymateuse. L'abondance des mastocytes au sein de la tumeur est tout à fait inhabituelle. On ne peut y donner aucune explication.

Les suites opératoires sont simples. La détubation a lieu au 6e jour. Au 10e jour la malade peut être reprise en médecine. Progressivement les signes myasthé

ques s'améliorent et en deux mois il est possible d'arrêter l'aldactone, de baisser la dose de pyridostigmine à 3 puis 2 cp/j (une fatigabilité de la racine des membres inférieurs persistera quelques semaines).

L'état général a la même évolution favorable, l'appétit revient, l'amaigrissement se répare. Les examens biologiques sont normaux (vs - NFS, immuno-électrophorèse, recherche cellules LE négative, dosages enzymatiques normaux). La malade sort du service le 2 janvier 1968.

Elle est alors suivie en consultation et la dose de pyridostigmine est diminuée progressivement jusqu'en novembre 1968. A cette date il ne persiste aucune anomalie clinique, radiologique ou biologique à l'exception de rares cellules LE et le traitement est interrompu.

OBSERVATION n° 3

Madame BER... Anna - 57 Ans

Madame Anna BER... 57 ans, sans profession, est admise dans notre service le 12 Novembre 1969.

En Mai 1969, altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement de 6 kg en trois mois tandis-que simultanément se manifestent de la polydypsie et de la polyurie, de la dyspnée d'effort avec toux non productive. De mai à septembre, ces désordres s'aggravent substantiellement.

Le 20 septembre 1969, la température s'élève brusquement à 39°, cependant que la dyspnée se majore et que la toux ramène une expectoration purulente. L'administration de thiophénicol entraîne une nette amélioration des symptômes, mais ceux-ci réapparaissent dès l'interruption de la thérapeutique, et la malade est hospitalisée le 3 octobre 1969 dans le service du Dr. Rubens-Duval. On constate alors :

a) Un état fébrile permanent autour de 38°4, une aire de matité localisée à la base droite du thorax et des râles bronchiques disséminés dans les deux champs pulmonaires.
b) Sur la radiographie du thorax s'inscrit une volumineuse opacité de la base droite accolée en dedans au médiastin et s'étendant en dehors jusqu'à la paroi. La limite supérieure bosselée atteint la partie moyenne de l'hémithorax droit. La base s'implante largement sur la coupole diaphragmatique. Il existe, en outre, un discret épanchement pleural droit et un infiltrat de la base gauche. Les tomographies face-profil confirment toutes ces données ; Elles révèlent en outre la présence au sein de la tumeur de 2 calcifications de petit volume.

.../...

c) Les examens complémentaires apportent les résultats suivants : N.F.S. : 3 920 000 G.R. ; 8 000 G.B. ; dont 68 p. 100 de polynucléaires neutrophiles et 22 p. 100 de lymphocytes ; V.S. : première heure, 30 mm ; deuxième heure, 56 mm. Azotémie, 0,30 g/l ; glycémie, 1,70 g/l ; 1,55 g/l.

Bronchoscopie (22 Octobre 1969) muqueuse de l'arbre bronchique droit rouge, épaissie ; à gauche, aspect endoscopique normal.

Transférée dans notre service le 12 novembre 1959, nous sommes en présence d'une femme à l'état général très altéré. Elle pèse 53.300 kg. pour une taille de 1,63 m. La température est normale. Les données de l'examen physique du thorax sont identiques à celles préalablement constatées. Il n'y a ni spléomégalie, ni hépatomégalie, ni adénomégalie. La cuti et l'intradermo-réaction à 10 unités à la tuberculine I.P. 48 sont négatives.

La radiographie pulmonaire objective une volumineuse tumeur du 1/3 inférieur du médiastin antérieur dont l'individualisation est plus aisée, du fait de la résorption de l'épanchement pleural. Le pneumopéritoine confirme le siège sus-diaphragmatique de l'opacité, que l'aspect radiologique laissait prévoir. L'électrocardiogramme est normal.

Le 5 décembre 1969, la malade est transférée à l'hôpital Marie-Lannelongue, pour une thoracotomie qui est faite le 9 Janvier 1970. Le compte rendu opératoire est le suivant :

" Toute la face droite du péricarde est masquée par une tumeur du volume d'un gros melon et dont l'aspect est assez particulier.

" Sa surface est faite d'une sorte de réseau fibreux grisâtre à très larges mailles entre lesquelles affleurent de petites bosselures rosées, dont certaines ont un aspect kystique. La face postérieure de la tumeur englobe le nerf phrénique qui doit être sacrifié".

.../...

Compte rendu histologique (Dr. Verley) :

" La tumeur comprend deux types de cellules : les unes de type épithélio-conjonctif à gros noyaux clairs, à réticuline lâche, de forme variée, tantôt globuleuse, tantôt fusiforme, parfois d'aspect vaguement anastomosées entre elles, les autres thymocytaires de petite taille à gros noyaux centraux. Ces deux types de cellules s'observent soit isolément ou par placards, soit au contraite étroitement intriquées entre-elles. Partout les éléments cellulaires restent réguliers, sans anomalie nucléaire évidente et les plages cellulaires sont remaniées par des bandelettes fibreuses plus ou moins étendues. En périphérie, la tumeur apparaît bien capsulée. Histologiquement la tumeur ne présente aucun caractère suspect de malignité". Conclusion : thymome lympho-épithélial.

L'hypothèse d'une agamma-globulinémie responsable de la symptomatologie infectieuse inaugurale est alors envisagée et rapidement confirmée par les données de l'électrophorèse des protéines sériques, qui révèle un taux de globulines de 1,70 g/l.

Le 28 Janvier 1970, la malade est de nouveau hospitalisée. Il y est effectué un inventaire approprié et approfondi des désordres immunologiques cliniquement et biologiquement identifiables.

1°) La recherche d'antécédents infectieux ne révèle ni otite, ni sinusite, ni infection bronchique ou pulmonaire, ni manifestation articulaire.

Trois faits sont cependant notés :

a) L'existence depuis trois ans d'une diarrhée.
b) La déclaration en 1954, d'un pemphigus végétant atteignant la cavité buccale, les creux axillaires et la paroi abdominale, traité à cette date à l'hôpital Saint-Louis dans le service du Pr. Bolgert.

.../...

c) La survenue, en mai 1969, d'une polydypsie avec polyurie témoin d'un état diabétique aglycosurique, mais avec hyperglycémie chiffrant à jeun 1,70 g/l et 1,55 g/l. Cet état diabétique s'est développé chez une femme de 57 ans, dans les antécédents familiaux de laquelle on ne découvre ni diabète, ni obésité.

2°) La symptomatologie infectieuse actuelle est soulignée par l'existence d'une courbe thermique désarticulée oscillant entre 37° et 38°5, d'une expectoration purulente abondante chiffrant en moyenne 50 ml/24 h, renfermant du bacille pyocyanique, et d'une candidose buccale étendue.

A l'auscultation du thorax, des râles bronchiques disséminés sont perçus dans les deux champs pulmonaires.

La radiographie thoracique objective outre les séquelles pleurales droites de la thoracotomie, la présence d'un infiltrat de la base gauche.

Il n'y a pas d'infection urinaire.

3°) La recherche d'une affection associée objective les données suivantes :

a) Il n'existe aucun signe clinique de myasthénie, l'électromyogramme (éminence hypothénar) est normal ; la recherche d'anticorps anti-muscle strié et anti-muscle lisse en immunofluorescence s'avère négative.

b) Aucune anomalie hématologique n'est retrouvée. Le 29 janvier 1970, la N.F.S. est normale : G.R. 4 080 000 ; G.B. 7 900 dont : P.N., 45 p.100 ; lympho 47 p.100, soit 3 550/mm3 ; mono, 8 p.100.
- La moelle est riche et contient 17,5 p.100 d'éléments de la série rouge, les autres lignées ne présentent aucune anomalie ; les mégacaryocytes sont présents en grand nombre ; il n'a pas été mis en évidence sur ces frottis de plasmocytes.

...

- Il n'y a pas de signe biologique d'hémolyse ; le taux de réticulocytes est de 4,5 p. 100 ; la résistance osmotique est normale ; hémolyse initiale 4,6 p. 100, hémolyse totale 3,8 p.100 ; les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs.

- En dépit de l'existence dans les antécédents de la malade d'un pemphigus végétant, il n'a pas été retrouvé en immunofluorescence d'anticorps anti-épiderme.

c) Trois recherches de cellules L.E. et du facteur de Haserick se révèlent improductives.
La recherche d'anticorps anti D.N.A. par la réaction de fixation du complément est négative.
La recherche d'anticorps anti-noyaux est positive en immunofluorescence au 1/20.
La recherche d'autres anticorps témoignant de phénomènes d'auto-immunisation, en particulier d'anticorps anti-estomac et d'anticorps antithyroïde, s'est avérée négative.

d) Il n'existe aucun signe biologique suggérant l'hypothèse d'une amylose associée.

e) L'examen parasitologique des selles ne révèle pas de parasites intestinaux.

4°) L'étude de l'immunité humorale révèle les faits suivants :

- Electrophorèse des protéines sériques : le 11 janvier 1970 (deux jours après la thymectomie) ; protides totaux 57 g/l ; albumine, 40,5 g/l ; 4,2 gl ; 5,5 g/l ; 5,1 g/l ; 1,7 g/l.

- Le 5 février 1970 (la malade a déja reçu à cette date une injection de γ globulines) : protides totaux, 55 g/l albumine, 31,4 g/l ; 5,2 g/l ; 7 g/l ; 7,8 g/l ; 3,6g/l

- Immunoélectrophorèse des protéines sériques (2 février 1970), diminution importante des IgG, des IgA et des IgM.

- Immunodiffusion quantitative (2 février 1970) "technique de Fahey et Mancini sur immunoplate Hyland".

.../...

IgG : 280 mg/100 ml
(N = 600 à 1 200 mg/100 ml);

IgA : 39 mg/100 ml
(N = 288 ± 121 mg/100 ml) ;

IgM : 21 mg/100 ml
(N = 80 ± 29 mg/100 ml) .

- Antistreptolysines O. 25 unités/ml ;
- Antistaphylolysines : 0 ;
- Anticorps anti-Eberth, Para, A.B.C. : O et H négatifs.
- Groupe sanguin de la malade B +
- Titre des iso-hémagglutinines régulières anti A : 1/32 (titre normal 1/28).
- Sérologie de la syphilis : négative.
- Réaction du Latex et de Waaler-Rose : négatives.
- Titres des agglutinines froides : 1/32.

5°) L'étude de l'hypersensibilité, retardée objective un déficit important de l'immunité cellulaire :

- Les tests tuberculiniques (cuti IDR I.P. 48 à 10 et 50 unités) sont négatifs.
- Le test de sensibilisation au D.N.C.B. est modérément positif.
- Les tests cutanés à la candidine au 1/100 000 et 1/ 1000 et ceux au trichophyton à 1/100 et 1/1 000 sont également négatifs.
- Les tests de transformation lymphocytaire en présence de phytohémagglutinine (Dr. Papiernik, laboratoire du Pr. Nézelof) révèlent, après trois jours de culture : cellules transformées (moyenne sur 2 cultures), 38 p. 100 ; cellules marquées (après cinq heures d'incorporation de thymidine tritiée), 8 p. 100.
- Tests de transformation lymphocytaire en présence de tuberculine et de candidine : aucune cellule blastique n'a été vue.

.../...

L'évolution postopératoire est marquée par :

1°)- La persistance d'une suppuration bronchique permanente et fébrile en dépit de multiples traitements antibiotiques et la reprise, le 6 février 1970, d'une thérapeutique par les γ globulines humaines plasmatiques du C.N.T.S. en solution à 16,5 p. 100 aux doses de 15 ml répétées tous les quinze jours.

2°)- La disparition de la diarrhée sous l'influence de la thérapeutique.

3°)- L'altération progressive de l'état général avec amaigrissement de 6 kg en quatre mois et demi.

4°)- L'aggravation du diabète sucré, attestée par une élévation de la glycémie à jeun à 3 g et une glycosurie des vingt-quatre heures de 36 g, nécessitant l'instauration d'une insulinothérapie.

5°)- L'absence de modifications du taux sérique des γ globulines qui chiffre 3,3, g/l le 28 Mars 1970.

En résumé :

D'écouverte, chez une femme de 57 ans, d'un thymome à structure histologique mixte épithélio-thymocytaire associé à un déficit immunologique complexe comportant d'une part, un défaut de synthèse des trois classes principales d'immunoglobulines et, d'autre part, une dépression globale de l'hypersensibilité retardée.

Coexistence passée d'un pemphigus et d'un diabète sucré actuel.

OBSERVATION n° 4

BORD... Germaine - 65 ans

Histoire de la maladie

En 1948 on découvre à l'occasion d'un examen systématique une masse latéro-aortique chez cette malade alors âgée de 55 ans.

Il s'agissait d'une masse aux contours irréguliers se projetant de face sur les sixième et septième arcs postérieurs, sur le profil la masse apparaît rétrosternale. On évoque alors le diagnostic d'ectasie aortique éliminé par l'angiographie et un BW négatif. Différents signes évoquaient alors une myasthénie : diplopie, voix rauque, asthme très important s'accentuant à l'effort.

Devant le peu d'importance des troubles on se borne à suivre radiologiquement cette masse tumorale et on constate son augmentation progressive de volume sans trouble de compression.

En avril 58 à la suite d'une NFS pratiquée devant l'asthénie et la dyspnée présentées par la malade, on découvre une anémie à 2 millions. En mai l'anémie atteint 1 million avec hyperlymphocytose. La malade est alors traitée par vitamine B_{12}, hydrocortisone et transfusions; l'anémie se répare et les chiffres remontent à 5 millions de GR. Malgré une enquête approfondie aucune étiologie n'est retrouvée pour expliquer cette anémie.

Un médullogramme fait alors montre la rareté de la série rouge dont on ne rencontre pratiquement que des hématies nucléées.

Les examens cliniques et électriques effectués alors objectivent par ailleurs une myasthénie fruste.

Le 6 août 58 la malade entre au centre chirurgical Marie Lannelongue pour thoracotomie exploratrice.

Le 22 août 58 le Docteur Le Brigand pratique l'exérèse d'une tumeur médiastinale du volume d'un

pamplemousse environ, polylobée, homogène.

L'étude des coupes histologiques montre qu'elle est constituée d'éléments denses, allongés ou arrondis, hyperchromophiles, à noyaux volumineux dont certains évoquent des thymocytes et dont les autres sont plus proches des cellules réticulaires.

Ces îlots sont séparés par des travées de tissu conjonctif lamellaire avec des plages hyalinisées surtout en périphérie.

Il est très vraissemblable qu'il s'agisse d'une tumeur thymique, conclut le Docteur Verley, mais l'aspect des cellules, la taille des noyaux et leur hyperchromophilie ne permettent pas d'affirmer qu'il s'agit d'une tumeur bénigne.

La malade reçoit ensuite des transfusions et un traitement corticoïde pendant trois mois; l'anémie qui avait totalement disparu quelques semaines après la thymectomie ne réapparaît pas. Le médullogramme redevient normal.

Tout va très bien aux contrôles successifs pendant 10 ans. Une NFS effectuée en janvier 1969 montre une rechute de l'érythroblastopénie chronique avec 1,5 million de GR, 5 500 GB avec hyperlymphocytose et thrombopénie à 25 000. Depuis, la malade doit être traitée de façon substitutive par des transfusions répétées. Le traitement par le Cortancyl s'est révélé être un échec.

Résumé

Malade porteuse d'une myasthénie fruste et d'une volumineuse tumeur thymique pendant 10 ans avant que n'apparaisse une érythroblastopénie chronique. Celle-ci est guérie par la thymectomie et les corticoïdes mais rechutera 10 ans plus tard en étant résistante au traitement par le Cortancyl.

OBSERVATION n° 5

Melle CAL... Monique 36 Ans

Melle M.C....., assistante sociale de 32 ans, est admise le 26 mars 1970 à la clinique Rhumatologique de l'hôpital Cochin pour aggravation de sa polyarthrite.

La maladie débute en Juillet 1958 par une diplopie et une fatigabilité des membres inférieurs qui régressent en quelques semaines. En Octobre 1958, la malade reçoit de l'isoniazide et de la streptomycine pendant trois mois, à la suite d'une interprétation erronée d'une radiographie pulmonaire de dépistage. Au début de 1959, la fatigabilité réapparaît, entraînant des chutes et une impossibilité de lever les bras, durant deux mois.

L'atteinte articulaire commence peu après, en avril 1959, par une arthrite aiguë de la base du gros orteil droit, suivie de douleurs des avant-pieds, puis d'une synovite du tendon fléchisseur de l'annulaire droit. En septembre 1959, l'atteinte s'étend aux mains, aux genoux et des crises se répètent malgré 5, puis 10 mg de prednisone ; un essai de sel d'or est interrompu du fait d'ulcérations buccales. Les antimalariques sont également utilisés pendant près d'un an sans résultat évident. L'évolution se fait par crises durant quatre à huit jours, obligeant à augmenter transitoirement la dose de corticoïdes. Entre les crises persistent des douleurs localisées surtout aux articulations qui vont se détériorer au fil des ans.

En 1969, les troubles musculaires se précisent ; outre la diplopie et la fatigabilité, on note une voix nasonnée, une gêne à la déglutition. Un test à la prostigmine fait porter le diagnostic de myasthénie. La V.S., alors, est à 38 mm à la première heure, latex et Waaler-Rose sont négatifs il n'y a ni cellules de Hargraves ni facteurs antinucléaires la biopsie musculaire est normale.

.../...

Depuis cette époque, la malade suit régulièrement un traitement par les anticholinestérasiques dont elle ne peut se passer. On note une aggravation de son état en 1968, et en dernier lieu, 360 mg/j de bromure de pyridostigmine (6 comprimés de Mestinon) lui permettent d'assurer, non sans peine, un travail sédentaire à mi-temps.

Il faut encore signaler la survenue d'un ulcère de l'antre en 1967, amenant la suppression des comprimés de prednisone et leur remplacement par des injections I.M. de méthyl prednisolone (40 mg tous les quinze jours). Il ne semble pas que le traitement corticoïde ait influencé les symptômes myasthéniques.

Au début de 1970, l'espacement des injections de méthylprednisolone à un mois coïncide avec la réapparition de douleurs articulaires diffuses, sévères, avec fièvre et éruption sur les membres qui justifient l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service, l'état général est altéré la température à 38,5°, les articulations rosées, tuméfiées, douloureuses. Les faces postérieures des avant-bras et les faces antérieures des jambes sont le siège de plages érythémateuses irrégulières soulevées par quelques nodules sous-cutanés de la grosseur d'un pois. Cet érythème noueux va pâlir dans les jours qui suivent en même temps que les nodules s'affaissent, que les douleurs s'atténuent et que la fièvre s'éteint.

L'examen clinique constate alors une limitation des mouvements des poignets et du coude droit. Les autres articulations sont normales après guérison de la poussée. L'abdomen est normal ainsi que le coeur, les poumons, le système nerveux et les aires ganglionnaires. La force musculaire n'est pas modifiée, ni la consistance des muscles Le repos au lit et 360 mg de pyridostinine ne permettent pas d'apprécier la fatigabilité.

L'examen du fond d'oeil montre un nodule dysorique à gauche, le long des vaisseaux temporaux inférieurs.

.../...

L'E.C.G., est normal. L'examen électrique confirme l'existence d'un bloc neuro-musculaire. L'I.D. réaction à la tuberculine est négative à 10. U., faiblement positive à 50 U.

La radiographie du thorax est normale. Les épreuves fonctionnelles pulmonaires mettent en évidence une nette augmentation du volume résiduel et une légère diminution du coefficient de diffusion de l'oxyde de carbone (à 80 p. 100 de la valeur théorique).

Les radiographies osseuses découvrent une importante destruction articulaire des poignets et du coude droit, faite d'usure des cartilage et d'érosions osseuses juxta-articulaires. L'usure est plus discrète à l'épaule droite et aux métacarpophalangiennes des 3e doigts.

Examens complémentaires :

A l'entrée dans le service : vitesse de sédimentation à 86 mm à la première heure ; 10 500 leucocytes avec 89 p.100 polynucléaires neutrophiles, 4 millions d'hématies ; protides totaux à 70,5 g/l avec élévation des γ globulines à 16 p.100. Quinze jours plus tard, la vitesse de sédimentation est revenue à 8 mm à la première heure, les leucocytes à 3 800 avec une formule normale, et 4 millions d'hématies ; l'hyper- γ -globulinémie a regressé. Etaient normaux les dosages de l'urée, créatinine, acide urique, calcémie, phosphore, glycémie, calciurie, électrolytes du sang et de l'urine, gaz du sang, transaminases, phosphatases, aldolases, phosphocréatine-kinase, C-globuline, fibrinogène. La recherche d'anticorps était positive pour le muscle strié et l'estomac mais la réaction de Waaler-Rose, le test au latex, le phénomène de Hargraves, les anticorps anti-noyaux, anti-thymus, anti-thyroïde, le B.W. sont restés négatifs. Le test des rosettes rhumatoïdes était positif à 10 p. 1000.

.../...

L'association d'une polyrthrite à une myasthénie, chez une jeune femme, nous fit penser en premier lieu à une maladie lupique. Cette hypothèse ne s'étant pas vérifiée, ce sont les prélèvements biopsiques systématiques qui ont permis de faire la preuve de la sarcoïdose.

- Biopsie cutanée : (lésion d'érythème noueux) atrophie dermo-épidermique, granulomes tuberculoïdes lipophagiques épithélioïdes et giganto-cellulaires à topographie périvasculaire (professeur Hewitt).

- Biopsie musculaire : rares amas contenant des lymphocytes, des histiocytes, des cellules géantes, évoquant une sarcoïdose. Les fibres musculaires sont normales.

- Biopsie synoviale du genou droit (au trocart sur une articulation cliniquement normale) : petits fragments synoviaux scléreux, cicatriciels.

- Du coude droit (biopsie chirurgicale) : synoviale hypertrophique et assez scléreuse avec une bordure nette mais peu stratifiée. Il y a de petits fragments osseux en voie de résorption. On trouve aussi de petits amas mononucléés. Synovite subaiguë aspécifique.

- Biopsie de la muqueuse bronchique : atrophie de la muqueuse avec sclérose sous-jacente et atrophie des glandes. On trouve un petit nodule épithélio-lymphocytaire.

La sarcoïdose évoquée sur ces données histologiques est confirmée par un test de Kweim (Professeur Turiaf) fortement positif.

La médiastinographie gazeuse (professeur Courny) montre l'existence d'un vestige thymique notable, anormalement développé pour l'âge de la malade, et d'une adénopathie bénigne de la chaîne récurrentielle gauche.

Une thymectomie est donc faite le 16 Juillet 1970 par le professeur Lebrigrand : "Thymus un peu plus volumineux que d'habitude, sans aspect tumoral. Thymectomie totale sans difficulté. Le pédicule pulmonaire est bourré de ganglions grisâtres de la taille d'un grain de maïs. On perçoit dans le parenchyme pulmonaire quelques petits foyers nodulaires en grains de blé".

.../...

A l'examen anatomopathologique du thymus, on ne trouve pas de lésion sarcoïdosique, par contre, les ganglions prélevés sont caractéristiques de la maladie.

Le thymus est involutif, réduit à quelques lobules thymiques dispersés dans la graisse, chaque lobule est constitué d'amas de thymocytes avec des centres clairs mal individualisés et contenant des vestiges de corpuscule de Hassal.

Après l'intervention, la dose de pyridostigmine a pu être ramenée de 6 à 2 comprimés seulement associée à la corticothérapie sous forme de méthyl-prednisolone, 40 mg un jour sur deux pendant un mois.

La malade a été revue régulièrement depuis ; ses articulations sont indolores en dehors de quelques petites poussées épisodiques et à condition de continuer le dépoméchol et l'aspirine. La myasthénie ne pose aucun problème et est équilibrée avec 3 comprimés de Mestinon par jours.
La vitesse de sédimentation se maintient autour de 20 à la première heure. Le test des rosettes est positif aux différents examens.

La réaction de Waaler-Rose est négative, mais le latex est positif au 1/40 depuis le mois de Janvier 1974.

En RESUME :

Jeune femme de 36 ans qui souffre d'une polyarthrite séro-négative évoluant depuis onze ans, avec érosions ostéo-cartilagineuses et séquelles articulaires. Il s'y associe une myasthénie, améliorée par la thymectomie, d'évolution probablement aussi ancienne que la polyarthrite, bien que le diagnostic n'en ait été fait que six ans plus tard.

A l'occasion d'un érythème noueux, on découvre des granulomes sarcoïdosiques dans les lésions cutanées, les muscles, la muqueuse bronchique, et les ganglions médiastinaux prélevés à l'occasion d'une thymectomie. Le test de Kveim est positif.

OBSERVATION n° 6

Madame COL... Arlette - 55 Ans

Madame Arlette COL... 55 ans, exerce la profession de mécanographe. L'histoire de la maladie passe par trois étapes.

A - La première phase est soulignée par l'apparition, en mai 1954, à l'âge de 46 ans, d'une myasthénie. La radiographie du thorax objective à cette date la présence d'une opacité peu étendue du médiastin antérieur qualifiée "d'ombre thymique". L'administration de prostigmine et de mestinon entraîne une franche amilioration des désordres musculaires.

B - La deuxième période est dominée par l'accroissement progressif du volume de la tumeur qui occupe l'étage moyen du médiastin antérieur, conduisant le Dr. M. Blondeau, en décembre 1959, à porter le diagnostic de thymome.

C - La troisième étape, enfin, débute en février 1960 par une pneumopathie aiguë du lobe supérieur droit. Deux ans plus tard, en janvier 1962, survient une pleuro-pneumopathie aiguë de la lingula et du segment antérieur de la pyramide basale gauche. Le 8 juillet 1962, le Dr. Le Brigand, consulté conseille l'exérèse chirurgicale de la tumeur thymique et fait pratiquer un inventaire humoral préopératoire. Celui-ci révèle l'existence d'une anémie modérée à 3 780 000 G.R. avec 8 840 G.B., dont 55 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, 41 p. 100 de lymphocytes et 4 p. 100 de monocytes. Le médullogramme est normal, la glycémie à 0,90 g/l, le taux des protides totaux est de 62 g/l dont 47 g/l d'albumine et 15 g de globulines : le rapport A/G = 3,31.

L'intervention est pratiquée le 20 septembre 1962 : "La tumeur siège derrière le plastron sterno-costal, mesure 15 cm de haut sur 10 cm de large et 5 à 6 cm d'épaisseur. Elle est de consistance charnue avec des zones indurées, d'autres ramollies presque fluctuantes, d'autres enfin, revêtant un aspect de dégénérescence lipidique. Le segment de Fowler gauche est le siège d'une hépatisation".

.../...

L'examen histologique révèle que (Dr. Verley) :

"La tumeur est assez polymorphe et peu banale pour un thymome. Elle est formée de gros îlots cellulaires denses séparés soit par des cloisons fibreuses, soit par des amas de grands macrophages chargés de graisses répondant aux îlots jaunâtres de dégénérescence lipidique notés macroscopiquement.
Les masses cellulaires sont elles-mêmes polymorphes et associent des éléments cellulaires d'allure fibroblastique, histiocytaire et réticulaire étroitement intriqués à de petites cellules lymphocytoïdes". Conclusion : thymome à cellules fusiformes.

Les suites opératoires sont marquées par une aggravation des manifestations infectieuses brocho-pulmonaires avec suppuration bronchique et survenue de foyers pulmonaire aigus itératifs. A noter que le bronchogramme gauche du 6 septembre 1962 avait objectivé la présence de brochectasie cylindriques de la lingula.

Le 18 mars 1963 apparaît une otite suppurée droite.

Le 29 août 1963, alors que la malade est hospitalisée à l'hôpital de Lagny, dans le service du Dr. Y. Rose, l'électrophorèse des protides sériques révèle les chiffres suivants : protides totaux : 77,5 g/l ; sérum albumine, 47g/ globulines, 30,5 g/l, dont : α_1 globulines, 5,5 g/l ; α_2 globulines, 12 g/l ; β 8,5 g/l et γ 4,5 g/l ; rapport A/G = 1,5.

L'instauration d'un traitement associant antibiotique et γ globulines entraîne pendant six mois la sédation des manifestations infectieuses, mais celles-ci réapparaissent dès février 1964. A cette date, le taux des γ globulines est de 1,20 g/l.

La mort dans l'adynamie et la cachexie survient en octobre 1964, deux ans après l'exérèse du thymome.

.../...

En résumé :

Thymome à cellules fusiformes associé à une myasthénie et une hypogammaglobulinémie chez une femme de 51 ans.

Apparition des premières manifestations infectieuses six ans après la découverte de l'opacité thymique.

Echec de la thymectomie puis de la thérapeutique par les γ globulines et les antibiotiques.

OBSERVATION n° 7

CONC... Lea - 60 ans

Histoire de la maladie

Enseignante retraitée, Madame Conc... est adressé par son médecin traitant en raison de l'aggravation progressive d'une bronchite chronique avec insuffisance respiratoire le 2 janvier 1974.

On note dans les antécédents de la malade un asthme apparu en 1954 avec évolution vers une bronchite chronique à partir de 1968.

Depuis deux ans on note des épisodes subfébriles avec toux et expectoration nécessitant des cures régulières d'antibiotiques une à deux fois par mois.

Deux à trois mois avant l'hospitalisation on note une altération progressive de l'état général avec amaigrissement de plusieurs kg, asthénie et poussées fébriles de plus en plus fréquentes avec expectoration purulente.

Sur le plan radiologique, on constate l'existence d'une masse tumorale médiastinale que les radiographies en incidence de profil situent dans le médiastin antérieur, en situation rétrosternale. Cette image est dense, à bord net, polycyclique, mesurant 9 cm dans son plus grand diamètre transversal sur 10 cm dans son diamètre antéropostérieur.

Sur le plan biologique on constate, mis à par une accélération de la vs à 14/32, deux anomalies notables :

- D'une part une anémie avec érythroblastopénie.

Le médullogramme montrait une moelle très pauvre avec pancytopénie portant surtout sur la lignée érythrocytaire et une infiltration lymphoïde diffuse constituée essentiellement de grands lymphocytes sans aspect malin caractérisé.

- D'autre part une hypogammaglobulinémie : protides totaux 62 g°/$_{oo}$, albumine 30g et globulines 32g. Le rapport albumine sur globuline est sensiblement normal.

L'immunoélectrophorèse montre dans la région des gammaglobulines un raccourcissement important de l'arc IgG et une disparition quasi totale de l'arc IgA et IgH.

Les investigations bronchiques ont montré par ailleurs :

Au point de vue bronchoscopique un syndrome de dyskinésie hypotonique particulièrement marqué avec de plus une sécheresse particulière de la muqueuse.

Au point de vue bronchographique, la présence de quelques dilatations bronchiques au niveau de la pyramide basale gauche et du lobe moyen.

La malade est adressée le 15/2/74 pour exérèse de la masse tumorale précédemment décrite. Les examens pré-opératoires affirment sa nature thymique notamment par la phlebographie.

Le 8 mars le Docteur Le Brigand pratique l'exérèse d'une tumeur ovoïde de 15 cm de long sur 10 de large, bien encapsulée, régulière, scléreuse à la coupe. L'histologie révèle un reliquat thymique extrêmement pauvre et réduit à quelques lobules dispersés dans une graisse abondante. Ces lobules sont le siège d'une transformation tumorale diffuse, multicentrique, à cellules fusiformes mais comportant des anomalies cellulaires indéniables et importantes avec de volumineux noyaux atypiques inspirant les plus grandes réserves (Docteur Verley).

Les suites opératoires sont simples sous couvert d'une antibiothérapie et de gammaglobulines (10ml tous les deux jours). Le pronostic reste cependant très réservé, son état contre indiquant une éventuelle radiothérapie et même chimiothérapie. En mars on recherche également la présence d'anticorps anti organes par

immunofluorescence dont les résultats sont les suivants

anticorps anti muscles striés	positif
anti estomac	négatif
anti cellules myoïdes thymiques	"
anti nucléaire	"

On note par ailleurs la persistance de l'anémie (GR 3 M) et sur le médullogramme la persistance d'une érythroblastopénie (série érythrocytaire 8%). Le protidogramme montrait une protidémie normale avec répartition normale des diverses fractions globuliniques avec cependant une diminution des gammaglobulines. L'immunoélectrophorèse montrait un raccourcissement très net des IgA, les autres immunoglobulines étant pratiquement inexistantes.

La malade retourne ensuite au Centre chirurgical Alfred Leune où elle était suivie.

Les immunoélectrophorèses répétées montrent la persistance d'une hypogammaglobulinémie globale portant sur les trois immunoglobulines (le dernier en juillet 74). Par contre le dernier médullogramme effectué en juillet 74 montrait une moelle riche avec une lignée érythroblastique augmentée (34%) et une très forte augmentation de la lignée granuleuse (30%). L'anémie périphérique avait disparu.

Résumé

Thymome malin associé à une hypogammaglobulinémie et à une érythroblastopénie chronique.

La thymectomie guérit l'érythroblastopénie chronique mais il persiste une hypogammaglobulinémie.

OBSERVATION n° 8

FAUQ... René - 55 ans

Histoire de la maladie

L'histoire de Monsieur Fauq... René débute en avril 1972; à ce moment une asthénie profonde et une dyspnée d'effort font suspecter une anémie qui est confirmée par la NFS montrant 2,3 millions de GR.

Le malade est alors hospitalisé. Aucun antécédent particulier n'est noté. Aucune exposition toxique, physique ou chimique n'est retrouvée. A l'examen les aires ganglionnaires sont libres, il n'y a ni hépato ni splénomégalie. On ne trouve pas d'hémorragie patente, pas de tumeur osseuse, le toucher rectal est normal.

On élimine facilement :

- une maladie de Waldenström
- un myélome multiple

- L'électro et l'immunoélectrophorèse sont normales.
- Ponction sternale et biopsie éliminent une métastase médullaire.
- Les radiographies du squelette sont normales.
- Des hémorragies occultes sont éliminées par une exploration digestive complète et soigneuse.
- La vs est à 22-50-108.
- Le fer sérique à 250 γ après transfusions.
- La NFS un mois après les premières transfusions montre une rechute de l'anémie avec une leuconeutropénie. GR : 2,5 $\bar{M}$ - GB : 4 200 (49% neutro) plaquettes normales.
  VGM 96 - CCHM 20% - TCHM 26 $\gamma\gamma$
- La ponction sternale montre une moelle riche avec une diminution importante de toute la lignée érythroblastique.

Aucune étiologie n'est retrouvée pour expliquer cette insuffisance médullaire portant sur les deux lignées rouge et blanche.

Une thérapeutique palliative visant à réparer l'anémie par des transfusions répétées est entreprise dès le début des troubles. A partir de juillet le malade reçoit du Nasténon et des transfusions itératives et une corticothérapie. Jusqu'en décembre 1972 le malade va aller de rechute en amélioration sous l'effet des transfusions.

A ce moment des radiographies de face et de profil du médiastin antérieur montrent une opacité rétrosternale haute faisant envisager l'hypothèse d'un thymome. Le malade est adressé au Docteur Le Brigand pour une éventuelle thymectomie d'autant plus souhaitable que les transfusions deviennent de moins en moins efficaces, la corticothérapie un échec.

Il est opéré le 12/12/72.

Macroscopiquement :

On dissèque un thymus dont le lobe gauche est plus développé que le droit mais l'ensemble n'est pas très développé et surtout sans thymome décelable.

Sur le plan histologique :

Les fragments thymiques communiqués à l'examen anatomopathologique comprennent du tissu cellulo-adipeux banal remanié par quelques travées scléreuses et des reliquats involutifs sans centres clairs germinatifs, contenant des vestiges de corpuscule de Hassal pratiquement complètement détruits et hyalinisés.

Les suites opératoires sont simples et le malade est alors mis sous corticoïdes et hormone mâle. On assiste après quelques semaines à une poussée réticulocytaire. Dès le mois de mars 73 la numération est normale avec 4,7 millions de rouges et 8700 blancs. Les corticoïdes et l'hormone mâle sont diminués puis arrêtés en juillet 1973.

Des contrôles successifs de la NFS montrent le maintien de cette guérison. La dernière NFS en juillet 1974 montre 4,4 millions de GR et 6 500 GB.

Résumé

Malade atteint d'érythroblastopénie chronique avec leucopénie.

L'intervention ne montre qu'un banal vestige thymique; cependant le malade guérit quelques semaines plus tard avec l'assistance d'une corticothérapie qui avait été précédemment sans effet.

OBSERVATION n° 9

JOU... Pierre - 27 ans

Histoire de la maladie

Elle débute à l'âge de 15 ans lorsqu'une radiographie systématique en milieu scolaire met en évidence une tumeur médiastinale sans aucune manifestation clinique. Monsieur le Docteur Le Brigand consulté alors déconseille l'intervention chez ce jeune homme de 16 ans ne présentant aucun trouble respiratoire ni médiastinal et dont l'image radiologique de la tumeur était immuable

A partir de 1960 cette tumeur commence à augmente de volume aux examens radiologiques successifs mais toujours sans manifestation clinique.

Puis en septembre 1964, quelques jours après une vaccination antitétanique survient une diplopie dans la vision latérale avec un léger ptosis bilatéral plus marqué à gauche.

Les tests pratiqués alors (EMG-Prostigmine) confirment le diagnostic de myasthénie et l'interventio pour l'exérèse de cette tumeur est alors décidée non à cause de l'importance de la myasthénie mais en raison du caractère extrêmement volumineux de la tumeur (les radiographies montraient une volumineuse masse du médiastin refoulant le parenchyme pulmonaire, polycycliqu et cerclée de calcifications).

Le 19 novembre 1964 le Docteur Le Brigand réalise, au prix d'une pneumonectomie, l'ablation de ce volumineux thymome réticulo-thymocytaire dont rien dans l'aspect histologique ne permettait de préciser le pronostic. Les suites opératoires sont simples et le malade part en cobalthérapie post opératoire.

En janvier 61 l'irradiation s'achève et Monsieur J. P. est en bon état général et fonctionnel, le syndrome oculaire ayant pratiquement disparu.

Tout va bien jusqu'en juillet 1966; à ce moment apparaît un syndrome fébrile avec toux et dyspnée et épanchement de la base droite qui marque la récidive du thymome d'une part dans la loge thymique, d'autre part il existe à ce moment de nombreux médaillons sous pleuraux et enfin des noyaux parenchymateux indiscutables.

On reprend alors une cobalthérapie complémentaire et un traitement antimitotique ce qui va amener une amélioration remarquable avec nettoyage des images radiologiques.

Tout va bien de nouveau jusqu'en septembre 1968, date à laquelle on constate une nouvelle poussée tumorale médiastinale nécessitant une irradiation de courte durée étant donné les doses déjà reçues. Monsieur J. P. retourne ensuite chez lui.

Le 9/2/69 Monsieur J. P. entre en urgence après être passé à l'hôpital des quinze vingt pour un syndrome dermato oculaire bizarre. En vacances à la montagne il avait fait une éruption cutanée généralisée faite de grandes plaques érythémateuses, prurigineuses et desquamantes, uniformément disséminées sur l'ensemble du revêtement cutané, laissant de rares intervalles de peau saine. A cette éruption s'associait une conjonctivite avec disparition des sécrétions lacrymales, une mucite très importante avec tarissement des sécrétions salivaires et gonflement intermittent des glandes salivaires; par ailleurs le malade avait une fièvre élevée avec toux et dyspnée et une NFS montrant 29 000 lymphocytes. La conjonctivite est malencontreusement traitée par un collyre cortisoné; le malade consulte alors aux quinze vingt devant une menace de perforation de la cornée gauche et est adressé ensuite en urgence à Marie Lannelongue.

Il va y rester huit jours sans que l'on observe sur les clichés de modifications radiologiques notables

par rapport aux examens de décembre c'est-à-dire une cavité de pneumonectomie gauche organisée, un médiastin libéré par les récentes séances de cobalthérapie, une dissémination de nodules sur la plèvre droite dans la région axillaire.

On évoque alors un syndrome de Gougerot Sjögren et ce diagnostic est confirmé sur le plan clinique par le Docteur Escande. Ce syndrome se manifeste par un tarissement de certaines sécrétions exocrines, en particulier lacrymales et salivaires, et s'associe avant tout à une polyarthrite rhumatoïde ou à une grande collagénose mais quelques cas ont été décrits en association avec un syndrome thymome-myasthénie.

Les examens effectués alors sont dissociés. Le test de Schirmer est faiblement positif.

La recherche du facteur rhumatoïde théoriquement constant est négatif (latex Waler-Rose négatif). Le test au rose Bengale caractéristique de la kérato-conjonctivite sèche du Gougerot Sjögren est fortement positif. Par ailleurs une biopsie des lésions cutanées confirme l'hypothèse du Docteur Escande à savoir que les lésions étaient en rapport avec une réaction toxique à des médicaments (avis formel du Professeur Hewitt), cette toxidermie cadrant bien avec le diagnostic de Gougerot Sjögren dans lequel les allergies médicamenteuses sont particulièrement fréquentes.

Quelques jours plus tard le malade perfore sa cornée et est rehospitalisé aux quinze vingt dans un état misérable. Il décède le 28 février 1969. La famille s'oppose à la vérification post-mortem.

<u>Conclusion</u>

Malade ayant présenté une tumeur thymique à l'âge de 15 ans, peu évolutive pendant 4 ans, puis on assiste à une augmentation progressive de la tumeur qui devient considérable avec apparition d'une myasthénie fruste

à l'âge de 22 ans. Une thymectomie est réalisée alors, mais la tumeur récidive 2 ans plus tard; réduite par cobalthérapie, la tumeur récidive de nouveau deux ans plus tard avec apparition d'un syndrome de Gougerot Sjögren rapidement suivi du décès du malade.

OBSERVATION n° 10

KORO... Fanny - 50 ans

Histoire de la maladie

La malade entre dans le service du Professeur Barbizet le 25/5/72 pour des troubles du langage et de légers troubles moteurs du côté droit.

La maladie avait débuté deux mois avant par une impression de tête lourde puis par une apparition progressive de troubles de la mastication, d'une voix nasonnée et de troubles de l'élocution; la malade se plaignait d'une asthénie intense et de légers troubles moteurs du membre supérieur droit.

Sur le plan des antécédents il faut noter

- Un goître macrovésiculaire du lobe gauche de la thyroïde opéré le 22 décembre 1970. L'histologie montrait une hyperplasie épithéliale considérable. Il existait aussi quelques îlots de cellules éosinophiles et une infiltration lymphoïde. Il n'était donc pas exclu que cette malade ait présenté quelques signes histologiques d'hyperthyroïdie.

Il n'était noté aucun signe de malignité.

- Par ailleurs :
  - . tumeur blanche de l'épaule en 46
  - . appendicectomie en 48
  - . cholecystectomie en 68
  - . mastoïdite en 70

Le diagnostic évoqué était une myasthénie particulière par sa forme étendue et son évolution rapide mais sans atteinte oculomotrice chez une femme ayant présenté deux ans plus tôt un goître ayant quelques signes histologiques d'hyperthyroïdie.

Le test à la Prostigmine confirme le diagnostic en apportant une amélioration considérable des troubles.

Par ailleurs l'E.M.G. pratiqué le 8 juin 72 est typique d'une atteinte myasthénique. Un bilan immunologique complet est également fait à cette époque et montre

- une électrophorèse et une immunoélectrophorèse normales

. latex Waler Rose	Négatif
. anticorps anti noyaux	"
anticorps anti mitochondries	"
" anti muscle lisse	"
" anti estomac	"
" anti thyroïde	"

Un bilan thyroïdien complet est également effectué étant donné les antécédents de la malade.

- Le réflexogramme achilléen est euthyroïdien : 360 ms
- Exploration hormonale :
  TBG : 0,90 (N 0,85 , 1,15)
  T_4 (μg/100ml) = 10,6 (N : 5 à 13,7)
- Taux de fixation
  8% à la 2e h
  12% à la 6e h
  26% à la 24eh

Les images scintigraphiques montrent un lobe droit de morphologie normale et fixant l'iode de façon homogène. A gauche il persistait en gamma camera un reliquat de mésenchyme thyroïdien.

Par ailleurs les radiographies médiastinales montraient une masse rétrosternale de densité homogène, légèrement polylobée, ni battante ni expansive en scopie

Enfin la malade présentait sur les NFS successives une anémie hypochrome qu'une exploration complète permet de rattacher à des métrorragies en rapport avec un utérus fibromateux. Une érythroblastopénie est formellement éliminée.

En résumé la malade présentait une myasthénie touchant surtout les massétères, les muscles pharyngo-

laryngés, épargnant les oculomoteurs. L'évolution a été marquée par sa rapidité d'installation et par les doses importantes d'anticholinergiques nécessaires pour l'équilibrer : 7 cp/J de Prostigmine
5 cp/J de Mytélase
3 cp/J d'Aldactone

A cette myasthénie s'associait une masse rétrosternale évoquant une tumeur thymique. Ces troubles survenaient deux ans après une intervention sur la thyroïde pour un goître macrovésiculaire avec quelques signes histologiques d'hyperthyroïdie mais le bilan thyroïdien de 72 était normal.

La malade est alors adressée au Docteur Le Brigand le 24 juin 1972. Le 5 juillet on pratique l'exérèse d'un thymome réticulo-thymocytaire sans aucun caractère suspect de malignité.

Macroscopiquement :

Il s'agissait d'une volumineuse tumeur mesurant 10 x 5 x 5 entourée d'une coque fibreuse et présentant à la coupe un aspect blanchâtre et mou.

Histologie (Dr Verley)

La tumeur est de type réticulo-thymocytaire à dominante thymocytaire et faite d'une plage assez monotone de petites cellules rondes de type lymphoïde, entremêlées de cellules plus volumineuses de type réticulo épithélial, le tout apparaissant régulier et bien encapsulé, sans caractère suspect de malignité.

Les reliquats thymiques retrouvés au pôle supérieur de la tumeur sont bien reconnaissables et répondent à un thymus involutif mais comportant encore des corpuscules de Hassal, des centres clairs germinatifs et des couronnes thymocytaires.

Les suites opératoires sont simples et la malade quitte le CCML le 27/7/72. La myasthénie s'améliore progressivement et nécessite des doses moins importantes d'anticholinergiques.

En mars 1973 la malade subit une hysterectomie pour fibrome, la myasthénie s'aggrave alors progressivement et conduit à une nouvelle hospitalisation le 15/6/73. La poussée myasthénique est très sévère. Malgré l'augmentation importante des doses d'anticholinergiques, la persistance de la symptomatologie ainsi que la survenue d'une insuffisance respiratoire entraînent son admission au service de réanimation médicale.

Avant son admission la malade recevait 8 cp de Mestinon et 4 cp d'Aldactone. L'aggravation de la myasthénie avait été freinée quelque temps par l'utilisation de Prostigmine (4 amp. I.M./J) + 4 cp/J de Traline + 10 cp/J de Mytélase.

En réanimation la ventilation artificielle s'avère nécessaire et une corticothérapie est commencée (60 mg/J de Cortancyl). Les anticholinestérasiques sont arrêtés.

Vers le 7e jour on constate une amélioration importante et la malade est débranchée, le Cortancyl est diminué. Le 30/7/73 la malade quitte le service de réanimation, la corticothérapie est poursuivie à faible dose (10 mg/J). La trachéotomie a été laissée par prudence. La malade sort du service du Professeur Barbizet le 22/8/73 avec une dose de 10 mg/J de Cortancyl.

Un bilan immunologique effectué durant cette période avait montré la présence d'anticorps anti muscles striés et d'anticorps anti myocarde.

L'immunoélectrophorèse ne montrait aucune anomalie majeure des immunoglobulines.

Le 30/10/73 l'état de la malade s'améliore progressivement et elle a repris une certaine activité, la corticothérapie est continuée.

Au début de 1974 la malade va à peu près bien et est équilibrée par 6 cp/J de Mytélase

1 cp/J d'Aldactone

1 cp un jour sur deux de Solupred

La canule de trachéotomie est laissée en place. Dernier examen fin février 74 sans modification.

En résumé

Goitre macrovésiculaire présentant quelques signes histologiques d'hyperthyroïdie en 1970 (sans autres explorations).

En 1972 apparition d'une myasthénie d'installation rapide associée à un thymome bénin avec un bilan thyroïdien normal.

OBSERVATION n° 11

MOJ... 49 ans

Histoire de la maladie

Association chez un même malade d'un thymome et d'une collagénose.

Le début de l'histoire clinique remonte au mois de février 1959; à l'occasion d'un syndrome oculaire on découvre que le malade est porteur d'un athérome généralisé et les clichés du thorax montrent l'existence d'une tuméfaction arrondie, rétrosternale, débordant à droite l'ombre du médiastin. Des tomographies sont faites mais on ne parvient pas à un diagnostic précis et aucune décision thérapeutique n'est prise.

Le malade rentre en Corse et va mener une vie normale jusqu'à la fin du mois de juillet. A ce moment on voit survenir une grande poussée thermique puis une vomique de début brutal.

L'examen clinique du malade ne permet pas de fixer le point de départ de ces crachats purulents. Des radios successives montrent une image thoracique sans modification; il n'existe en particulier aucun aspect de foyer intraparenchymateux suppuré. Le malade est traité par une cortico et une antibiothérapie; l'état général s'améliore un peu, la température baisse légèrement. Le traitement sera poursuivi jusqu'à la fin août. Un contrôle radiographique ne révèle pas de grande modification. Le malade est alors adressé au Docteur Le Brigand aux fins d'investigation et d'une éventuelle décision chirurgicale.

Des antécédents du malade il faut retenir un cliché thoracique fait en 1957 qui montrait déjà une saillie du bord droit du médiastin et une analyse du cliché montre que la masse existait déjà à cette époque.

Après l'entrée en clinique on arrête l'antibio et la corticothérapie. La température va rester en plateau aux alentours de 38°5. Une bronchoscopie montre une importante suppuration qui semblait provenir de la bronche L.S.D. Ce fait semblait plaider en faveur d'un kyste médiastinal suppuré et ouvert dans les bronches du segment ventral du L.S.D. Une énergique antibiothérapie est remise en route et la température est rapidement pratiquement normale.

Au total deux diagnostics avaient été retenus :

- D'une part un dysembriome médiastinal kystique et suppuré ouvert dans les bronches.
- D'autre part une maladie de Hodgkin à localisation médiastinale et ayant donné de nombreuses petites greffes pulmonaires.

Deux faits sont cependant retenus :

- Les images pulmonaires étant donné l'importance de la suppuration auraient pu être liées à une adénomatose.
- Enfin les Marseillais, sur l'aspect très spécial de l'atteinte oculaire retrouvée au début de 1959 avaient envisagé la possibilité d'une collagénose (ceci n'avait pas été confirmé par une biopsie musculaire du mollet).

L'intervention le 17 septembre 1959 découvre une volumineuse tumeur du médiastin que la biopsie extemporaire montre être un thymome et une miliaire pulmonaire diffuse, suppurée.

Malgré une hématose convenable pendant l'intervention, la dépression anesthésique reste très profonde le rythme respiratoire spontané ne réapparaît pas et le malade doit être mis en ventilation artificielle. La découverte d'un thymome fait alors penser que l'injection de curare de l'induction anesthésique a pu créer un état de myasthénie aiguë. L'injection de

dix huit ampoules de Prostigmine n'amena aucune amélioration. On pratique alors une trachéotomie dans le but d'aspirer le malade qui est très encombré.

L'aspiration ramène une quantité importante de pus verdâtre. Aucun signe de réveil n'apparaît et le malade est placé sous Engström. Jusqu'au lendemain soir la situation reste inchangée, des aspirations très fréquentes ramènent une grande quantité de pus. Le malade reste dans un coma carus bien que les mouvements respiratoires spontanés aient repris une certaine amplitude. L'hématose reste insuffisante du fait de l'importance des sécrétions dues à de multiples petits foyers bronchopneumoniques.

Dans l'après-midi du 18 une anurie s'installe avec chute tensionnelle progressive nécessitant une perfusion de Levophed. La situation s'aggrave ensuite progressivement et irrémédiablement. Le malade décède le 19.

Les premiers examens anatomo pathologiques montraient :

- que la tumeur était bien un thymome
- que les foyers bronchopneumoniques semblaient être des lésions de collagénose évoquant la possibilité d'une collagénose aiguë.

Cette constatation fait demander à la famille une autorisation de prélèvement post-mortem qui est accordée et qui met en évidence les résultats suivants.

Examen histologique

Lobectomie, loge tumorale, biopsie pulmonaire.

La biopsie pulmonaire examinée montre des formations broncho-pneumoniques typiques. Les bronches sont dilatées, remplies de pus fluide; à certains endroits la paroi bronchique est complètement abrasée et sert de canal excréteur à des nappes d'alvéolite suppurée.

Il n'y a aucune image d'inflammation spécifique, ni aucun signe tumoral.

Les prélèvements post-mortem confirment intégralement les images rencontrées sur le fragment précédent.

Les bronches de toutes tailles sont gorgées de pus et toutes leurs parois sont infiltrées de lymphocytes et de plasmocytes. Les parois alvéolaires sont également très épaissies; on note en effet des phénomènes d'exsudation et des infiltrats de cellules inflammatoires et macrophagiques. La paroi des vaisseaux aussi bien pulmonaires que bronchiques est surtout le siège d'un épaississement hyalin et de quelques thromboses fibrineuses.

Le foie montre l'aspect d'un foie en cocarde, mais il est à noter des infiltrats lympho-plasmocytaires au niveau de la plupart des espaces-portes.

Le rein est très congestif. Il montre quelques glomérules sclérosés et deci, delà, des artérioles pré-glomérulaires aux parois épaissies et scléreuses.

C'est au niveau du muscle que l'on rencontre le maximum lésionnel. Les myo-fibrilles sont souvent séparées les unes des autres dans une substance fondamentale oedémateuse, et en voie de disparition progressive. On trouve souvent des lymphorragies sous forme de plages plus ou moins étendues de lymphocytes. Les artérioles intra-musculaires ont des parois épaissies, leur lumière est souvent punctiforme. D'autre part, une artère de moyen calibre montre des parois nécrosées et infiltrées de polynucléaires (1). Au niveau du paquet mammaire interne, il existe des thromboses fibrino-cruoriques veineuses et artériolaires d'apparition relativement récente.

La tumeur médiastinale est incontestablement un thymome avec une prédominance marquée des éléments réticulaires qui prennent par places un aspect fibroblastique. Il existe des zones où les cellules réticu-

---

(1) Aspect rappelant celui de la P.A.N.

laires prédominent. Elles sont généralement centrées par un capillaire aux parois hyalinisées, épaissies et scléreuses. Il faut noter la présence de phénomènes importants d'endartérite concomitante.

Cette expérience malheureuse ne permet de tirer aucune conclusion importante quant à ce malade étant donné le peu d'examens complémentaires que nous possédons. Nous tenions à rapporter ce cas intéressant étant donné la rareté de cette pathologie.

OBSERVATION n° 12

MIO... Clementino - 34 ans

Ce malade âgé de 33 ans entre dans le service du Professeur Bricaire le 19 septembre 1973 pour bilan d'une hyperthyroïdie associée à une myasthénie.

Histoire de la maladie

Le début est difficile à préciser et remonte aux environs de novembre 71 ; à ce moment en effet la famille du malade remarque une protrusion des globes oculaires avec rétraction de la paupière supérieure. En mars 72 après une grippe, le malade remarque que son cou a augmenté de volume. Un médecin consulté alors constate une hyperplasie du corps thymique mais ne fait aucune exploration complémentaire et ne propose aucun traitement. Dès ce moment existe une tachycardie permanente qui ne gêne pas le malade.

De juillet 72 à mars 73 il interrompt son activité professionnelle du fait d'une asthénie intense s'accompagnant d'amaigrissement progressif de 4 à 5 kg. Il se plaint d'une thermophobie, d'une polydypsie.

En mai 73 le malade remarque à son réveil un ptosis bilatéral puis progressivement apparaissent d'autres troubles :

- mauvaise accomodation visuelle
- diplopie apparaissant dans la journée
- fatigabilité des membres supérieurs
- simultanément existe une nervosité excessive et un tremblement en plus des troubles déjà signalés.

Fin mai il est obligé de s'arrêter de conduire par suite d'une occlusion brutale des paupières. Un ophtalmologiste consulté le fait alors hospitaliser.

L'état général est bien conservé et le malade pèse 62 kg pour 1m71. On constate :

- un ptosis bilatéral
- une diplopie, une mauvaise accomodation
- un déficit oculomoteur prédominant à droite
- un goitre parenchymateux
- une tachycardie régulière
- des mains moites
- un tremblement
- un épuisement rapide de la force musculaire des deux membres supérieurs.

  Les examens paracliniques montrent :
  NFS normale
  glycémie normale
  lipidogramme - iono-calcimie normaux
  électrophorèse : légère augmentation des IgG.

La recherche d'anticorps antithyroïdiens est très positive pour le cytoplasme. Toutes les autres réactions immunologiques notamment pour les fibres musculaires sont négatives.

- La fixation de I^{131} est élevée
  58% 2e heure
  85% 24e heure

  T_4 8,4 mcg
  réflexogramme achilléen à 250 mµ.
- Enzymes musculaires normales (aldolase, créatinine kinase)
- Cholinestérase 2 475 vT
- Hydroxypolinurie 33,6 mg/J
- Latex Waler Rose négatif
- L'examen pulmonaire standard ne montre aucune anomalie du médiastin antérieur. Les tomographies de la loge thymique ne montrent pas d'hypertrophie de cet organe.
- L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale à 92 mn.
- Le test à la Prostigmine est positif, montrant

la disparition du ptosis.

L'EMG et la vitesse de conduction sont en faveur d'un bloc neuro-musculaire.

- La biopsie musculaire ne montre aucune anomalie.

En août 73 on entreprend un traitement au Néomercazole (4 x 2 cg/J) jusqu'à la mi-septembre.

Sans traitement antithyroïdien les troubles musculaires vont s'étendre et s'aggraver avec fatigabilité à l'effort des muscles des membres inférieurs, gêne à la mastication qui l'empêche de finir ses repas et de parler longtemps.

A la mi-septembre un traitement par le Mestinon est entrepris (6 puis 12 cp/J). Au début l'effet est spectaculaire sur la myasthénie puis l'effet s'épuise, notamment en ce qui concerne l'atteinte oculomotrice.

Le malade reçoit en plus du Néocollergol, du Novothyrol (1 cp/J) (20 mg T3 + 100 mg T4). Sur le plan évolutif il semble que l'euthyroïdie ait aggravé la myasthénie et l'on est conduit à réduire les doses de Néomercazole (8 puis 6 cp/J) avec arrêt du Novothyrol. La dose de Mestinon est progressivement abaissée et remplacée par de la Mytélase (6 cp/J Mestinon-3 cp/J Mytélase).

Une thymectomie est alors envisagée et avec l'accord du Docteur Le Brigand il est décidé de pratiquer une thymectomie et une thyroïdectomie sub-totale dans le même temps opératoire.

Le Néomercazole est diminué en attendant à 4 cp/J, l'exploration thyroïdienne ayant montré une thyroxinémie à 4,5 mcg/ml et un T3 à 0,80.

L'intervention est pratiquée le 10 mars 74.

Sur le plan histologique :

- Thymus : volumineux reliquat thymique d'aspect indéniablement hyperplasique, se trouvant au contingent lymphothymocytaire mais aussi par endroits dans son contingent réticuloépithélial, gardant néanmoins

partout une structure organoïde bien préservée et semée de très nombreux corpuscules de Hassal en voie de dégénérescence. Le tout est dépourvu de tout caractère suspect de malignité. Un ganglion à part est sain.

- La thyroïde : adénome thyroïdien micro ou macrovésiculaire selon les zones, dense, remanié par quelques cloisons fibreuses et semé de quelques îlots lymphoïdes, le tout parfaitement régulier et dépourvu de tout caractère suspect de malignité.

Les suites opératoires sont simples et le malade ressent une amélioration vers le 10e jour.

L'examen clinique pratiqué dès son retour dans le service du professeur Bricaire montre une amélioration très nette de la myasthénie avec diminution du ptosis. Il persiste un léger déficit des muscles droits internes, droits externes et droits inférieurs de l'oeil droit. Enfin le malade est euthyroïdien, l'extrait thyroïdien donné à la dose de 5 cg/24 h est arrêté le 20 mars 74. Le pouls est à 64, la TA 12/8; il n'y a plus de tremblements.

<u>En résumé</u>

Malade de 34 ans atteint d'une hyperthyroïdie puis d'une myasthénie. Le traitement de l'hyperthyroïdie aggrave la myasthénie.

La thymectomie et la thyroïdectomie subtotale pratiquées rendent le malade euthyroïdien d'une part et améliorent considérablement la myasthénie.

OBSERVATION n° 13

RIG... Yvette - 35 ans

Histoire de la maladie

Elle remonte à 1961 avec apparition à cette date de troubles de la déglutition, de la mastication et une fatigabilité anormale portant sur les muscles de la racine des quatre membres.

Le diagnostic de myasthénie est porté alors, confirmé par les examens électriques qui montrent l'existence d'un bloc neuro-musculaire et par la remarquable efficacité du test à la Prostigmine. Pendant dix ans cette myasthénie ne pose aucun problème et est parfaitement contrôlée par la prise quotidienne de 3 cp de Prostigmine.

En 1972 apparaît un épisode de grande fatigabilité motrice des membres inférieurs accompagnant des troubles de la déglutition, de la phonation et une diplopie. La Prostigmine doit être remplacée par la Mytélase qui améliore les troubles (8 cp/J). En même temps apparaît une éruption faite de nodules et de papules bruns violacés sur le thorax puis sur le cou et sur les membres supérieurs. Le diagnostic de sarcoïdose est évoqué et confirmé par le test de Kweim et la biopsie cutanée. Il n'existait à ce moment aucune localisation viscérale décelable (ganglionnaire, osseuse, médiastinale, rénale, oculaire). Les examens complémentaires montraient :

- une IDR à 50 u négative
- une absence d'inhibition de la migration des macrophages par la tuberculine
- une absence de transformation lymphoblastique en présence du même antigène (60% seulement de transformation blastique en présence de P.H.A.)

- Les IDR à divers antigènes bactériens ou mycosiques sont négatives - (onze tests)
- On ne retrouve pas d'anticorps antinucléaires
- On retrouve à un taux de 1/50 des anticorps anti fibres musculaires striées
- Pas d'anticorps anti thymus et anti épiderme
- Les réactions biologiques du lupus érythémateux disséminé sont négatives
- Une immunoélectrophorèse montre une baisse des IgG.

Le traitement ne peut ensuite être baissé sous peine de rechute et l'on décide de pratiquer une thymectomie le 15 juin 72. L'intervention est pratiquée par le docteur Le Brigand. Des ganglions médiastinaux sont prélevés en cours d'intervention ainsi qu'une biopsie pulmonaire.

L'examen macroscopique montre : en cours d'intervention la palpation du poumon gauche met en évidence de multiples granulations sur le parenchyme. Il existait d'autre part plusieurs adénopathies médiastinales. Un thymus volumineux mais non tumoral est isolé.

Histologiquement :

Ce thymus est de structure normale mais avec cependant une importante métaplasie adipeuse. L'architecture thymique est bien conservée. On ne retrouve pas de lésions sarcoïdosiques.

En résumé

En 1961 malade atteinte d'une myasthénie facilement contrôlable médicalement. Dix ans plus tard une sarcoïdose avec manifestations cutanées apparaît en même temps qu'une grande poussée de myasthénie.

OBSERVATION n° 14

SAL... Odette - 11 ans

Histoire de la maladie

Les premiers troubles ressentis par cette petite fille remontent à juin 1964. Il apparaît une fatigabilité qui va en s'aggravant progressivement au niveau de la racine des membres inférieurs. Il existe un ptosis bilatéral, la voix est nasonnée. On note également l'existence d'une fébricule et d'une éruption maculeuse. Le 16 août 1964 la jeune malade fait une fausse route au cours d'un repas avec agitation, cyanose et mydriase. Elle est alors hospitalisée à l'hôpital de Garche.

L'examen pratiqué alors retrouve une paralysie des extenseurs de la nuque, des abdominaux, une diplégie faciale et une atteinte incomplète de la racine des membres inférieurs. Il existait par ailleurs quelques éléments papulo-vésiculeux sur l'abdomen. L'enquête étiologique évoque une myasthénie mais l'électromyogramme ne montre pas de bloc neuro-musculaire et le test à la Prostigmine n'amène aucune amélioration.

Le 18 août 1964 on pratique une trachéotomie devant l'existence d'une capacité vitale à 25% avec encombrement bronchique important. On constate de plus une extension des paralysies aux muscles de la ceinture scapulaire et du tronc. Le 19 août apparaît une éruption généralisée ayant débuté à la face et touchant paumes et plantes, faite de macules rouges de 2 à 3 mm de diamètre. Cette éruption s'accompagne d'une fièvre à 39° et l'étiologie en reste indécise.

Dix jours plus tard on assiste à une disparition de l'éruption accompagnée d'une régression des paralysies. Une enquête immunologique complète est négative à ce moment : recherche d'anticorps négative - latex Waler Rose négatifs - électrophorèse et

immunoélectrophorèse normales, absence de cellules de Hargraves. En septembre 1964, les paralysies s'améliorent considérablement et l'on retire la canule trachéale (capacité vitale 82%).

En novembre 1964 il ne persiste plus qu'une légère diminution de la force musculaire au niveau de la ceinture scapulaire.

Le deuxième épisode débute en décembre 1964 par des troubles de la déglutition, une difficulté à tenir la tête droite, une diplégie faciale et une diminution importante de la force musculaire des racines des Membres inférieurs et supérieurs. Puis progressivement apparaît une régression spontanée durant le mois de janvier avec persistance d'une paralysie faciale droite.

Le 15 février 65 apparaît une nouvelle éruption généralisée, morbilliforme mais sans syndrome infectieux, ni énanthème, ni adénopathie, ni splénomégalie.

Début mars, cette éruption a disparu, il persiste une desquamation en collerette autour de chaque élément rappelant un érythème polymorphe. L'enquête immunologique complète est toujours négative à ce moment.

Jusqu'à fin mai 65 on assiste à une suite d'épisodes d'aggravation et de rémission successives. L'électromyogramme ne montre pas d'atteinte neurogène, le test à la Prostigmine n'apporte aucune amélioration durable.

Début juin la malade refait deux fausses routes avec ptosis bilatéral. On refait un test à la Prostigmine qui est cette fois nettement positif. Un traitement associant Prostigmine, Mytélase est alors mis en route avec de remarquables résultats.

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sont toujours normales mais pour la première fois on retrouve à deux examens effectués en juin et

juillet des anticorps antinucléaires.

La malade va de nouveau bien jusqu'en octobre 1965. En novembre elle fait une apnée et on pratique une nouvelle trachéotomie avec assistance respiratoire. A partir de février son état est à peu près stable mais la canule est laissée en place par prudence. Il est alors décidé de pratiquer une thymectomie qui est réalisée le 26 avril 1966 par le docteur Le Brigand.

A l'examen macroscopique on retrouve un gros thymus avec deux lobes bien individualisés, comprenant une zone corticale thymocytaire et une région centrale plus riche en cellules réticuloépithéliales et comportant d'assez nombreux corpuscules de Hassal.

Il n'y avait aucun caractère dégénératif ou hyperplasique apparent. Un fragment de muscle prélevé lors de l'intervention est également normal. Au décours de l'intervention une nouvelle recherche d'anticorps antinucléaires est faiblement positive.

Les suites opératoires sont simples mais la canule de trachéotomie est par prudence laissée en place. La myasthénie s'améliore progressivement au cours des mois suivants et permet une diminution des doses de Prostigmine et Mytélase. La jeune malade regagne son domicile la canule de trachéotomie en place étant donné le risque de fausse route. Elle décèdera accidentellement en octobre 1966 à la suite d'une asphyxie provoquée par une obstruction de la trachée par un bouchon muqueux et un manque de soins d'urgence.

La famille s'opposa à la vérification post-mortem.

OBSERVATION n° 15

STE... Joséphine - 42 ans

Histoire de la maladie

Elle est hospitalisée à la Clinique Rhumatologique de l'hôpital Cochin en septembre 1971 pour une symptomatologie qui faisait soupçonner une maladie lupique.

Depuis 18 mois environ, cette femme se plaignait de polyarthralgies nettement inflammatoires, ayant touché tour à tour presque toutes les jointures avec une particulière prédilection pour les poignets, les métacarpo-phalangiennes et les interphalangiennes proximales, d'évolution capricieuse avec alternance de poussées douloureuses de 8 à 15 jours et de périodes de rémission devenant de plus en plus courtes et de moins en moins complètes. A ces arthralgies d'abord isolées, étaient associées depuis trois mois des arthrites subaiguës et particulièrement fugaces des poignets, des doigts et des genoux. En outre, la malade signalait l'apparition depuis 4 à 5 ans de manifestations cutanées provoquées par l'exposition solaire, se présentant sous l'aspect de macules et de papules érythémateuses du visage, intéressant en particulier les pommettes, les joues et à un moindre degré la région mentonnière, et disparaissant rapidement après application d'une pommade à base de corticoïdes. L'association de cette photosensibilité à l'atteinte articulaire évoqua une maladie lupique que la mise en évidence de rares cellules de Hargraves sembla confirmer, en dépit d'une parfaite conservation de l'état général. Dans les antécédents de cette malade, on notait seulement en 1964 une hystérectomie totale pour fibrome et kyste ovarien, suivie d'une hormonothérapie substitutive sous forme d'implants. Aucun cas d'affection rhumatologique n'était connu dans sa famille.

Au moment de l'admission, l'examen clinique ne montre presque rien; la seule constatation positive est une légère tuméfaction du poignet droit dont le jeu est à peine limité.

Les résultats des examens biologiques qui confirment le diagnostic de maladie lupique sont les suivants : vitesse de sédimentation à 9mn/1ère heure; hémogramme montrant 4 670 000 hématies, 6 900 leucocytes dont 53% de polynucléaires neutrophiles et 186 000 plaquettes/mm3; B.W. négatif; recherche de cellules de Hargraves positive à 3 reprises avec 7% de cellules L.E. typiques lors d'un des contrôles et test de Haserick positif; recherche d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence positive au 1/500e avec une fluorescence homogène des noyaux; test au latex et réaction de Waler-Rose négatifs, mais test de rosettes rhumatoïdes positif à 17°/₀₀; azotémie à 0,35°/₀₀; clearance de l'urée à 53 ml/mn; recherche de protéinurie négative; compte d'Addis normal; étude de la crase sanguine montrant l'existence d'un anti-coagulant circulant; électrophorèse : protidémie totale à 71g °/₀₀ dont 50% d'albumine, 11% d'alpha-2-globuline et 22,5% de gamma-globulines; dosage des immuno-globulines : IgG-globulines à 1 100 mg% (normale : 1 200 ± 319 mg %), IgA-globulines à 230 mg % (normale : 288 ± 121 mg %) et IgH-globulines à 156 mg % (normale : 80 ± 29 mg %); complément sérique à 100 U/ml (normale : 390 ± 60 U/ml); étude immuno-hématologique normale; recherches d'anticorps spécifiques d'organes négatives à l'exception de la recherche d'anticorps anti-muscle strié positive au 1/10°; enfin, test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémaglutinine subnormal avec 34% de cellules transformées et intra-dermoréaction à la tuberculine négative à 50 unités mais intra-dermoréactions à la candidine et à la streptokinase positives.

L'examen ophtalmologique ne montre pas de nodules dysoriques ni d'anomalies évocatrices d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les radiographies des articulations sont normales, mais le cliché thoracique met en évidence une tumeur médiastinale, dénuée de toute expression clinique Sur la radiographie de face du thorax, elle se présente comme une masse située à hauteur du médiastin moyen, débordant largement, de plus de 3 centimètres, l'arc moyen du bord gauche de la silhouette cardiaque; elle est de tonalité assez dense et homogène et son contour externe apparaît régulier, bien que légèrement polylobé à sa partie supérieure. Le cliché de profil montre le siège antérieur de la tumeur qui comble totalement l'espace rétrosternal. Les tomographies confirment cette situation antérieure et permettent d'affirmer l'absence de calcification intra-tumorale. Devant cette image est discutée la possibilité d'un dysembryome ou surtout d'un thymome, en raison de son association à une maladie lupique. L'examen clinique et l'électromyogramme ne mettent toutefois en évidence aucun signe de myasthénie.

On décide l'exérèse de cette tumeur en raison des doutes qui subsistent tout de même quant à sa nature et aussi du risque de transformation maligne de tout thymome. Au préalable, on prescrit 50 mg par jour de prednisone qui font rapidement disparaître les signes articulaires, négativent les recherches de cellules L.E., diminuent le taux des facteurs anti-nucléaires (1/50) et qui normalisent surtout la crase sanguine.

La malade est opérée le 17 novembre 1971. Une thoracotomie antéro-latérale gauche sous-mammaire avec ouverture du 2ème espace intercostal permet de découvrir un thymome de la taille d'une mandarine, développé aux dépens de la partie basse du thymus et présentant quelques bosselures en surface qui le font classer dans le groupe des tumeurs invasives. Sans

ouverture de la plèvre droite, on réalise facilement l'exérèse complète de la tumeur et du thymus.

Macroscopiquement, le thymome est ovoïde mesurant environ 5 cm de diamètre, bien encapsulé et ferme à la coupe. A l'examen histologique (Dr Verley) la tumeur a un aspect lympho-épithélial avec des plages épithéliales particulièrement étendues au sein desquelles les cellules épithéliales ont un aspect fusiform allongé et tourbillonnant. Les éléments lympho-thymocytaires associés sont rares et dispersés. En outre, la tumeur est le siège d'une sclérose assez importante. Enfin il n'existe aucun signe histologique de malignité, ce qui n'écarte nullement l'idée d'un thymome envahissant dont le diagnostic repose beaucoup plus sur des caractères macroscopiques que microscopiques. Quant au thymus résiduel, il apparaît extrêmement régressif, constitué seulement de quelques îlots lymphoïdes parsemés de rares cellules de type réticulaire et de rares vestiges de corpuscules de Hassal; il n'y a plus de follicules caractérisés ou reconnaissables.

Alors que les suites opératoires s'annonçaient simples, apparaissent brusquement au 4ème jour des troubles psychiques à type de crise hypomaniaque avec bouffées délirantes, vraissemblablement favorisées par la corticothérapie plutôt qu'en rapport avec la maladie lupique car ils régressent 48 heures après réduction des doses de corticoïdes et administration de chlorpromazine. L'intervention est complétée par suite des constatations post-opératoires par une cobalthérapie en janvier 1972. Parallèlement la corticothérapie est progressivement réduite pour être interrompue à la mi-février, le traitement ne comportant plus que la prise d'hydroxychloroquine (400 mg/jour).

La malade est hospitalisée à nouveau en mars 72, alors que son état est parfaitement satisfaisant pour bilan systématique au décours du sevrage cortisonique.

L'examen clinique est normal, et les anomalies biologiques sont dans l'ensemble moins accusées que lors du bilan initial, avec notamment disparition des cellules L.E., réduction du taux de positivité des recherches de facteurs anti-nucléaires, normalisation du taux du complément sérique et diminution de celui des IgG globulines (tableau I). Il a d'abord semblé tentant de mettre cette rémission sur le compte de la thymectomie, mais la suite de l'observation semble indiquer qu'elle résultait plutôt de la corticothérapie ayant encadré l'intervention.

Ultérieurement, en effet, alors que la malade est uniquement sous hydroxychloroquine, se manifeste en mai 1972, une reprise évolutive de la maladie lupique, traduite par des polyarthralgies inflammatoires, par des arthrites fugaces des poignets et par une altération de l'état général, tandis que les examens biologiques mettent en évidence une légère accélération de la vitesse de sédimentation à 19 mm/1ère heure, une leucopénie à 2 200/mm3, la présence de cellules L.E. et l'ascension du titre des facteurs anti-nucléaires (+ au 1/100). Le retour à la corticothérapie, à la dose de 10 mg de prednisone par jour, a rapidement raison de cette poussée. En mars 1973, une nouvelle tentative de sevrage en corticoïdes sera rapidement suivie d'une poussée évolutive en tout point semblable à la précédente, cédant facilement comme elle à la corticothérapie. Depuis cette date, la malade reçoit en permanence de petites doses de prednisone (5 à 7 mg par jour) et demeure en état de maladie cliniquement inapparente avec un très faible taux de facteurs antinucléaires décelable en immunofluorescence, mais en l'absence de toute autre anomalie biologique.

En résumé, une malade souffre à l'âge de 42 ans d'une maladie lupique traduite par des manifestations articulaires, par une photosensibilité et par des anomalies biologiques avec présence de cellules de

Hargraves, taux élevé de facteurs anti-nucléaires dans le sérum, chute du complément, augmentation du taux des IgG globulines sériques, enfin présence d'un anticoagulant circulant. Simultanément, on découvre un thymome absolument latent dont l'aspect macroscopique est plutôt de type envahissant et dont l'histologie est caractérisée par la prédominance des cellules épithéliales. L'exérèse de cette tumeur ne semble pas avoir modifié l'évolution de la maladie lupique, parfaitement contrôlée à l'heure actuelle par de petites doses de corticoïdes.

TABLEAU I

Données biologiques lors du bilan initial

et 4 mois après l'ablation du thymome dans l'observation 15

Examens	Bilan initial	Après l'intervention
V.S. (mm/1ère heure)	9	6
Leucocytose (par mm3)	6 900	5 100
Cellules L.E.	7%	0
F.A.N. (immunofluorescence)	+ 1/500 (homogène)	+ 1/10 (homogène)
Latex Waler-Rose	négatifs	négatifs
Anticorps anti-muscles striés	+ 1/10	+ 1/100
Autres anticorps spécifiques d'organes	0	0
Protidémie ($g°/_{oo}$)	71	63
Gamma-globulines	22,5%	15,5%
IgG-globulines (mg %)	1 100	860
IgA-globulines (mg %)	230	260
IgM-globulines (mg %)	156	128
Complément sérique (u/ml)	100	405
Bilan rénal	normal	normal
Coagulation	anticoagulant circulant	normale
T.T.L. - PHA (% de cellules transformées)	34	72
Intra-dermo-réactions :		
- tuberculine	--	--
- candidine	+	+
- streptokinase	+	+

Affections thymiques et hypogammaglobulinémie acquises

(observations n°3-6-7)

Les statistiques d'hypogammaglobulinémie acquise accompagnant des tumeurs thymiques témoignent de la grande rareté de cette association qui représenterait environ 1% de l'ensemble des thymomes. Cette association est cependant statistiquement significative (Mathey : aucun cas sur 43 thymomes - Schmid : 1 cas sur 169 - Le Brigand : 3 cas sur 135 [Marie Lannelongue]).

Cependant la connaissance relativement récente de ces faits ainsi que l'absence d'examen des protéines sériques, notamment des globulines, dans de très nombreux cas de thymomes qui entrent dans ces statistiques se trouvent peut-être pour une part responsables de cette rareté. Peut-être dans l'avenir la fréquence de ces états s'avèrera moins exceptionnelle à mesure qu'ils feront l'objet de recherche systématique; Gafn l'estime à 10% si les recherches étaient plus systématiquement conduites.

L'affection touche exclusivement des adultes, le plus souvent ayant dépassé la cinquantaine (âges extrêmes 25 et 77 ans). Saegesser rapporte en effet que chez l'enfant l'hypogammaglobulinémie peut s'accompagner de dysplasies thymiques mais jamais de thymome.

Cette association touche plus fréquemment la femme (les 3 cas dans notre étude). Sur l'ensemble des cas recensés jusqu'en 1974 il y a 29 femmes et 14 hommes.

L'apparition dans le temps du thymome et du syndrome de carence immunitaire est variable; le plus souvent ils sont découverts en même temps. Dans le rapport de Mawas et Burtin, 7 fois sur 25 la tumeur a précédé la découverte de l'hypogammaglobulinémie; dans notre étude, une fois la tumeur a été la première en date, une fois l'apparition a été simultanée et une fois l'hypogammaglobulinémie semble avoir précédé cliniquement la découverte de la tumeur.

La taille de ces thymomes est variable, mais le plus souvent visible radiologiquement (nos 3 cas). Le poids varie de 40 à 200 g.

Le syndrome carence immunitaire ne présente pas de particularité par rapport aux autres agammaglobulinémie ou hypogammaglobulinémie acquises primitives de l'adulte.

L'apparition à l'âge adulte après 40 ans des premiers accidents infectieux témoigne du caractère acquis de l'hypogammaglobulinémie. Sur le plan des manifestations cliniques, les atteintes infectieuses pulmonaires sont pratiquement constantes : bronchites chroniques, pneumopathies bactériennes et virales, dilatation des bronches dans certaines observations. A côté de ces manifestations, il faut signaler, bien que moins fréquentes, les manifestations infectieuses ORL, urinaires, génitales, les stomatites à candida albicans, les mycoses cutanées, enfin plus rarement les septicémies. La diarrhée est signalée dans 1/3 des cas; elle est présente dans l'observation n° 3, où elle s'est manifestée trois ans avant la découverte du thymome. Cette diarrhée a une pathogénie complexe. La déficience en IgA locaux par absence de plasmocytes sécré-

teurs de cette immunoglobuline dans le chorion de la muqueuse semble être le fait dominant pour Crabbe et Heremans; le traitement par les gammaglobulines substitutives améliore souvent les malades mais de façon temporaire.

A côté de toute cette symptomatologie, il faut signaler l'altération de l'état général et l'amaigrissement souvent très important de ces malades qu'on admet actuellement être provoqué par l'infection, secondaire ou déficit immunitaire.

L'association enfin, d'autres états morbides avec ces thymomes accompagnés d'hypogammaglobulinémie est très variable.

Sur le 47 cas inventoriés jusqu'en 1974, l'érythroblastopénie est l'association la plus fréquente retrouvée dans un tiers des cas. Les autres désordres hématologiques sont d'observation beaucoup plus rare : anémie hémolytique, 3 cas; thrombopénie, 2 cas; pancytopénie, 4 cas; leucopénie, 2 cas.

La myasthénie a été retrouvée en association 6 fois (12%). Elle peut se déclarer après les manifestations infectieuses ou les précéder de plusieurs années comme dans l'observation n° 6.

Enfin un certain nombre d'autres associations ont été signalées telles l'amylose (1 cas), pemphigus végétant (1 cas), polyarthrite rhumatoïde (1 cas), gammapathie monoclonale (3 cas) enfin diabète sucré (obs. n° 3).

Chez cette malade, l'apparition du diabète à l'âge de 57 ans est concomitante aux premières manifestations infectieuse pulmonaires et évoque la relation entre cette affection et les dysfonctionnements thymiques. Le diabète sucré avait déjà été signalé en association avec un thymome : Rogers en rapporte

5 cas sur 61 thymomes avec érythroblastopénie. Roland et Gilbert, un cas chacun. Schmidt et Andersen également.

Cette association peut ne pas être fortuite et le rôle du thymome dans la génèse du diabète est possible. En effet, il existerait chez les vertébrés un élément "insuline like" produit ou stocké par les cellules réticulaires ou, chez les espèces qui en possèdent, dans les capsules de Hassal.

De plus des troubles du métabolisme des glucides ont été décrits chez des nouveau-nés athymiques ainsi que chez le nourrisson atteint d'hypertrophie thymique, chez qui il existe une augmentation du métabolisme des hydrates de carbone.

Les thymomes

L'examen histologique de la tumeur montre qu'il s'agit pratiquement toujours de thymome bénin. Dans notre série, sur les 40 cas où cela est précisé, 36 cas sont bénins soit 90%; les 4 cas restant sont des carcinomes thymiques à cellules fusiformes dans trois cas et lympho épithéliales dans un cas.

Parmi les thymomes bénins on retrouve :

Cellules fusiformes	22 ≈	55%	sur 39 cas
" lympho épithéliales	8 ≈	21%	
" épithéliales	3 ≈	8%	
" lymphocytiques	2 ≈	5%	
Thymomes malins	4 ≈	10%	

Nous voyons donc qu'il y a une nette prédominance de thymomes épithéliaux à cellules fusiformes.

Examens biologiques

Sur le plan biologique, de très grosses perturbations sont à noter : la protidémie est toujours abaissée; l'électrophorèse des protéines montre une baisse de l'albuminémie et des

taux bas ou apparemment nuls de γ globulines (l'immunoélectrophorèse a toujours révélé de fortes quantités d'immunoglobulines; il n'y a pas en fait de vraies agammaglobulinémies).

Cette étude immunoélectrophorétique montre une nette diminution des IgG, une diminution, voire l'absence d'IgA, quant au taux des IgM, il est variable.

Les anomalies de la série plasmocytaire sont constantes :

- disparition des centres germinatifs des ganglions
- raréfaction importante des éléments de la moelle
- disparition des plasmocytes dans les ganglions, les tissus inflammatoires, l'appendice.

Ces perturbations lymphoplasmocytaires expliquent les anomalies de l'immunité. L'immunité humorale est toujours altérée : absence ou taux très bas des isoagglutinines régulières, absence ou taux très bas des anticorps induits par des vaccinations antérieures, absence d'élévation de ces anticorps après revaccination.

L'immunité cellulaire présente une atteinte variable dans les cas où elle est recherchée. On retrouve une négativité constante des tests cutanés d'hypersensibilité retardée à la tuberculine et à d'autres antigènes normalement sensibilisants : histoplasmine, candidine, coccidioïdine.

De façon inconstante, ou transitoire, on a pu créer un état de sensibilisation retardée à un antigène artificiel, tel le DNCB. La réaction s'est révélée faiblement positive dans 2 des 4 cas où elle a été pratiquée (Velde et observationde Mme Ber... n° 3). Les greffes de peau sont toujours rejetées, mais souvent après un temps plus long que chez des sujets

témoins normaux. Quant aux résultats de la transformation des lymphoblastes en présence de phytohémoagglutinine, tuberculine, candidine dans les rares observations où cela a été fait, elle semble variable mais souvent fortement amoindrie (Korn, Braunsterner et observation n° 3).

Dans un certain nombre de cas de thymome avec hypogammaglobulinémie, on a pu retrouver des perturbations biologiques autoimmunes, la présence dans le sérum d'anticorps antinucléaires, anti érythrocytaires, anti muscle, anti thyroïde, anti cellules LE, de facteur rhumatoïde.

Evolution

Enfin le pronostic de l'association thymome-hypogammaglobulinémie est très réservé : sur 36 cas où l'évolution de la maladie a pu être suivie, la mort est survenue 28 fois, soit 77,1%. La thymectomie n'a jamais entraîné d'amélioration des signes cliniques (sauf dans le cas de Kirk), ni des désordres immunologiques. L'administration de gammaglobulines améliore parfois la diarrhée, comme dans l'observation Ber..., mais ne vient pas à bout des manifestations infectieuses.

Quant à la pathogénie des thymomes avec hypogammaglobulinémie, elle est encore du domaine des hypothèses, malgré le nombre important de travaux consacrés aux problèmes de l'immunité et du thymus. Les nombreuses observations cliniques qui permettent de faire état d'une façon significative de corrélations entre les troubles immunologiques et les anomalies thymiques ne peuvent être intégrées dans le cadre des théories émises sur des bases expérimentales. Il importe donc au

clinicien d'analyser avec minutie tout syndrome clinique montrant un rapport entre anomalie thymique et carence immunitaire, afin qu'il soit possible de faire à l'avenir une synthèse plus cohérente qui contribuera à élucider la pathogénie de ces troubles.

Auteurs	Sexe	Age de découv. du T.	Histologie	Infections	Diarrhée Malab-sorption	Erythro-blasto-pénie	Maladie associées
iod 1	M	55	cellules fusiformes	+		+	anémie hémolytique
iss 2	F	44	id	+		+	pancytopénie
imos 3	M	75	id	+	+	+	
rtin 4	F	57	-	+		+	
mbie 5	F	36	id	+		+	pancytopénie anémie hémol.
ifni 6	F	40	id	+			
ifni 7	F	58	cancer à cellules fusiformes	+	+		
rnes 8	F	42	lympho épithéliome	+	+		
bin 9	F	57	cellules fusif.	+			
dfrey 10	F	53	lympho épithél.	+			
cox 11	F	52	cellules fusif.	+			
llheim 12	F	51	id	+			
apin 13	M	57	id	+			myasthénie (4ans)
hrman 14	M	40	id	+			myasthénie (3 mois)
unet 15	F	51	id	+			
nn 16	M	autops	id	+	+	+	amylose
ngan 17	F	54	lymphocytique	+			anémie hémolytique
velde 18	F	50	cellules fusif.				myasthénie (2 ans)
erman 19	M	70	id	+	+		
rray 20	F	68	id	+		+	
od 21	M	59	id	+			
gers 22	F	60	id	+		+	pancytopénie
lbert 23	F	59	id	+	+	+	myélome IgA
gueres 24	M	72	carcinome + métastases	+		+	myasthénie
aunsteiner 25	M	60	cancer à cellules fusiformes	+			gammapathie monoclonale lymphopénie anticorps anti thyroïdien et anti gamma-globuline

Mac Lean	26	M	55	T. Bénin	+			
ashman	27	M	77	T. bénin			+	cellule LE
Schmid	28							
Korn	29	M	68	thymome mixte	+		+	leucopénie
aegesser	30	F	51	thymome à cellules fusiformes	+ ORL poumons	+		
eunet	31						+	
Kirk	32	F	57	thymome bénin		+		
Pizzuto	33	M	65	thymome lympho-épithélial	+			
ouquet	34							
ehar	35	F	71	id	+	+		
uriaf	36	F	57	id	+			diabète pemphigus
Le Brigand	37	F	57	thymome à cellules fusiformes	+			myasthénie
Berlin	38	F	57	thymome lymphocytaire	+		+	
esobre	39	F	60	thymome à cellules fusiformes	+			
Stevens	40	F	58	thymome bénin	+	+		
Mallinsow	41	F	65	T. folliculaire	+	+		
Degott	42	F	60	T. épithélio-thymocytaire	+			
Brasher	43	F	64	T. mixte	+			
asavada	44						+	
Le Ménager	45	F	60	T. épithélial bénin	+	+	+	myasthénie pancytopénie gammapathie monoclonale
an	46							
Le Brigand	47	F	61	T. malin à cellules fusiformes	+		+	pancytopénie

Tumeur du thymus
et lupus érythémateux disséminé

Obs. 14-15 (à part 1-2)

Le LED peut coexister avec une tumeur thymique mais ceci est une éventualité extrêmement rare. Nous avons retrouvé dix-huit cas associant des signes cliniques, biologiques et histologiques de LED coexistant avec un thymome, non toujours vérifié anatomiquement d'ailleurs (3,6,10). Ces cas sont résumés dans le tableau final. Un certain nombre d'arguments permettent de penser que dans cette association le fait du hasard semble pratiquement exclu bien que la nature des liens qui paraissent les unir reste strictement hypothétique.

La rareté des deux maladies prises isolément rend très peu probable le risque d'association fortuite.

Il existe également une chronologie souvent frappante entre la date de découverte de la tumeur thymique et le début des manifestations du LED.

D'autre part l'association possible d'un thymome avec un certain nombre d'affections d'origine autoimmune permet de penser qu'il existe des relations certaines entre une atteinte de cet organe et toute affection sous la dépendance plus ou moins directe d'une production d'auto anticorps.

Enfin il faut également rapporter un certain nombre d'observations comportant, en l'absence de thymome, l'association d'un LED et d'une myasthénie (Denney, Galbraith, Hare, Kissel, Perlo, Petersen). On a pu également détecter par immunofluorescence des facteurs antinucléaires dans le sérum de 15% environ des malades souffrant de myasthénie (Feltkamp,

Simpson, White, Wright).

On peut aussi rappeler qu'au cours de ces syndromes, les anomalies histologiques du thymus sont très fréquentes, caractérisées par la présence de structures folliculaires à centre clair, par la présence dans la médullaire d'un nombre très important de plasmocytes, d'agrégats de cellules épithéliales et de lymphocytes.

Ces structures ne peuvent cependant pas être considérées comme la preuve formelle d'un mécanisme autoimmun (Golstein car elles sont retrouvées dans d'autres affections.

On a pu noter par ailleurs l'existence d'anomalies histologiques du thymus très voisines au cours de la maladie de souris N.Z.B., laquelle réalise un modèle expérimental très proche du lupus humain (Holmes).

On note la nette prédominance féminine de cette association puisque l'on trouve trois hommes (1,3,7) pour 15 femmes. L'analyse de ces observations montre la grande variabilité chronologique d'apparition des diverses localisations anatomiques et de leur symptomatologie. Dans cinq cas la découverte de la tumeur thymique précéda les premiers signes du LED d'un délai allant de 10 mois à 26 ans (1,4,5,10,11). Dans 8 observations les deux événements furent pratiquement simultanés (2,6,7,8,9,12,14,17), cependant il est vraissemblable que la tumeur thymique s'est développée lentement pendant plusieurs mois ou années et que c'est la découverte du lupus qui a conduit à la rechercher. Enfin dans 3 cas le lupus précéda la découverte du thymome de plusieurs années (1,4,16).

La maladie lupique n'a ici aucune particularité clinique, histologique ou pronostique si ce n'est toutefois l'âge de début du lupus qui est ici plus tardif qu'en général puisqu'il est supérieur à 50 ans chez 9 malades sur les 18 alors qu'il ne serait supérieur à cette limite que dans 10% environ des cas de lupus isolé (Dubois).

Sur le plan des associations multiples on retrouve en plus une myasthénie dans huit cas (3,4,7,10,14,15,16,18), une érythroblastopénie dans 4 cas (5,7,10,11) et une leucopénie dans 3 cas (7,15,17). Donc dans plus de 50% des cas le désordre immunitaire est multiple.

Dans les cas où elle fut réalisée après l'apparition de la maladie lupique, l'exérèse de la tumeur thymique n'a eu aucune influence bénéfique sur l'évolution du lupus et n'a pas empêché l'apparition de nouveaux phénomènes pathologiques (2,4,7,16). Les premiers signes du lupus apparaissent même parfois après l'ablation du thymome (13). L'irradiation du thymome dans les observations de Goldin et Mac Kechnie n'empêcha pas l'apparition du lupus qui survint respectivement cinq et vingt-six ans plus tard. Dans ces trois derniers cas cependant la pathogénie du lupus peut être rapportée aussi bien à la thymectomie ou à l'irradiation du thymus qu'à l'existence du thymome.

L'ensemble de ces phénomènes témoigne de la perte de tolérance des cellules immunologiquement compétentes vis-à-vis des propres constituants de l'individu. Pour certains auteurs ceci justifie la mise en oeuvre précoce d'une thérapeutique immunosuppressive d'autant plus que, nous l'avons vu, la

thymectomie est souvent inefficace et que les manifestations autoimmunes elles-mêmes semblent résulter d'un syndrome thymoprive préexistant à la thymectomie. Cette thérapeutique est cependant très contestée du fait de ses inconvénients propres.

La nature de la tumeur thymique est pratiquement toujours bénigne, il faut noter cependant deux cas de tumeur invasive (8,12). Sur le plan histologique il s'agit de thymome mixte lympho épithélial ou à prédominance lymphocytaire ou à prédominance épithéliale.

La mise en évidence d'auto anticorps multiples et en particulier d'anticorps antinucléaires (obs. n°1) est une éventualité fréquente au cours des tumeurs du lupus en dehors même de toute manifestation pathologique entrant dans le cadre du LED. Il s'agit cependant le plus souvent d'anticorps de titre faible et d'apparition transitoire sauf au cours du syndrome d'érythroblastopénie avec thymome.

Quant à la présence de cellules de Hargraves chez les malades des obs 1-2 et dans les observations de Kaugh, Lenormand, Mac Farlin, Migueres, Zoupanos, elles posent un problème théorique et pratique. Ces cellules étaient présentes avant l'intervention et ont persisté après dans l'observation n°2, elles sont apparues un an après l'intervention dans l'obs. n°1 avec quelques signes cliniques de lupus (qs).

Elles ne suffisent pas à prouver l'existence d'une maladie lupique en dehors de toute autre manifestation cutanée, articulaire ou systémique, cependant il pourrait s'agir d'une forme de passage à une collagénose nécessitant une surveillance ultérieure attentive et laissant planer une menace qui oblige

à faire des réserves quant au pronostic lointain.

En conclusion nous retiendrons qu'une maladie lupique peut parfois coexister avec un thymome et que là aussi son exérèse s'impose étant donné le pronostic imprévisible qui s'attache à cette tumeur et dont le caractère invasif n'est souvent précisé qu'au moment de la thoracotomie. Il ne faut cependant pas espérer par ce geste une influence bénéfique sur le lupus.

TABLEAU II

Données résumées de 18 observations d'association d'un thymome et d'une maladie lupique

Auteurs	Sexe	Age		Symptomatologie du LEAD		Caractère du thymome	Pathologie associée
		Au début du LEAD	A la découverte du thymome	Clinique	Biolog.		
LF (83)	M	29	44	M. articulaires M. cutanées M. plurivis-cérales	L.E. : -	Bénin Lymph.	0
RSSON (46)	F	56	56	M. articulaires	L.E. : + FAN : + vs ↗↗	Bénin Lymph.-Epith.	globulines ↗↗
LDIN (29)	M	54	28	Néphropathie Adénopathies	L.E. : + DNA : +	———	Myasthénie
KELA (59)	F	51	55	M. articulaires	L.E. : + DNA : +	Bénin kystique Lymph; Epith.	Myasthénie
NKE (51)	F	66	62	M. polyviscérales	FAN : +	Bénin	Erythroblastopénie
RONI (28)	F	52	52	M. articulaires M. cardiaques M. pulmonaires	L.E. : +	———	0
LMAS-RSALLET (17)	M	38	38	M. cutanées Splénomégalie Infarctus sigmoïdien	L.E. : + FAN : + DNA : + vs ↗↗	Bénin Lympho-Epith. Lésions artériolaires disséminées	Myasthénie Leucopénie Erythroblastopénie Splénomégalie ↗ β et γ globulines
NGH (73)	F	60	60	M. articulaires Polysérite	L.E. : + FNA : +	Invasif Epith.	0
URES (22)	F	41	41	M. articulaires M. cutanées Pleurésie	L.E. : + FAN : + DNA : ±	Bénin Lymph.	0
c-KECHNIE (57)	F	39	34	M. articulaires Péricardite	L.E. : + DNA = +	———	Myasthénie Erythroblastopénie

AKIGAWA (76)	F	44	43	M. cutanées M. muqueuses M. articulaires	L.E.: +	Bénin Epith.	Erythroblastopénie
AYLA ONDIER	F	42	42	M. articulaires Photosensibilité	L.E.: + FAN : +	Invasif Epith.	0
E BRIGAND AYLA	F	60	59	M. articulaires M. cutanées M. psychiques	L.E.: + FAN : + DNA : +	Bénin Lymph.	0
UNKHOUSER	F	55	55	Péricardite 4 mois après petits signes de myasthénie rechute péricardite Infarctus myocarde Décès	DNA : +	Thymome lympho-épith. Myocardite Lupique	Myasthénie
LARCON	F	32		Arthralgie Atteinte rénale	vs ↗ DNA : + FAN : + L.E.: +	Hyperplasie thymique avec centres germinatifs	Myasthénie Leucopénie
	F	11		Colite ulcéreuse Cirrhose atteinte rénale s'améliorant sous corticoïdes	vs ↗ Hyper γ Tests hépatiques ++ L.E.: +	Hyperplasie thymique	Myasthénie
BIRCH	F	56	61	Arthralgies purpura Hépatosplénomégalie Syndrome de Sjögren	vs ↗↗ ADN : + glo ↗↗	Thymome bénin	Leucothrombopénie
LE BRIGAND	F	12	12	Erythrodermie Photosensibilité	vs ↗↗ ADN : +	Thymome bénin	Myasthénie

<u>Liste des abréviations</u> : M. = manifestations; L.E. = recherche de cellules de hargraves; FAN = recherche d'anticorps anti-nucléaires; DNA = recherche d'anticorps anti-DNA; lymp. = thymome à prédominance lymphocytaire; Epith. = thymome à prédominance épitheliale; lymph.-Epith. = thymome lympho-épithélial

Affections thymiques et syndrome de Gougerot-Sjögren

L'observation n°9 est intéressante par l'association à un thymome avec myasthénie d'un syndrome de Gougerot Sjögren.

Ce syndrome comporte une kérato-conjonctivite et une sclérodermie secondaire à une réduction des sécrétions lacrymales et sudorales. On le rencontre au cours de certaines maladies immunitaires et de lymphomes; une fois sur deux il s'associe à une polyarthrite rhumatoïde évolutive.

Dans le sérum de ces malades on découvre des facteurs rhumatoïdes, des cellules de Hargraves, des anticorps antithyroïdiens et antinucléaires.

Sur le plan anatomique il se caractérise par une atrophie des acinis des glandes lacrymales et salivaires et une infiltration lymphoplasmocytaire.

Nous avons retrouvé dans la littérature, en plus du cas de ce malade, six autres cas comportant l'association d'un thymome avec un syndrome de Gougerot Sjögren dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau de la page 99.

Il n'y a pas de prédominance suivant le sexe. L'âge des malades est en général avancé, en moyenne 52 ans avec des extrêmes de 27 et 69 ans.

La tumeur est de nature lympho-épithéliale quatre fois sur cinq (80%) dans les cas où cela est précisé.

Trois fois sur les cinq (60%) la tumeur était envahissante et a récidivé après thymectomie. Dans notre observation n° 9 le malade avait également reçu une cobalthérapie complémentaire et un traitement antimitotique, la tumeur a récidivé et il est

Auteurs	Sexe Age	Xérostomie	Kérato-conjonctivite sèche	Facteur rhumatoïde	Etat morbide associé	Localisation	Type histologique	Effets de la thymectomie sur les manifestations cliniques
LATTES							épithélial à cellules fusiformes	
BIRCH	F 56	+	+	+	purpura hyperglobulinique leuconeutropénie protéinurie de Bence-Jones érythroblastopénie anticorps antinucléaires hépatomégalie phénomène de Raynaud	médiastin antérieur	lympho-épithélial	disparition du purpura ↗ plaquettes et leucocytes disparition de la protéinurie de B J apparition du facteur rhumatoïde GS non modifié
WATANABE	M 59					médiastin et extension aux tissus intra thoraciques	lympho-épithélial	
DUROV	F 44	+	+	+	infiltration pulmonaire micronodulaire myasthénie hypothyroïdie thyroïdite Hashimoto hépatomégalie	infiltration pulmonaire	lympho-épithélial	
ALARCON SEGOVIA	F 56	+	+	+	leucopénie hypothyroïdie	médiastin antérieur et noyau	lympho-épithélial	↗ leucocytes GS non modifié
LE BRIGAND	M 27		+		myasthénie	médiastin	réticulo-thymocytaire	apparition du syndrome GS 5 ans après la thymectomie
ARIMALI								

apparu des métastases pulmonaires. Dans ces observations la thymectomie n'a eu aucun effet sur le syndrome de Gougerot Sjögren. Ce dernier est même apparu cinq ans après l'intervention dans notre observation, la tumeur ayant récidivé malgré les diverses thérapeutiques.

Enfin il faut signaler la grande fréquence avec laquelle d'autres affections morbides sont associées à ce syndrome ce qui explique en partie le mauvais pronostic de ces observations.

Thymome et érythroblastopénie chronique
(obs. n° 1-2-4-7-8)

Si l'on excepte la myasthénie dont la place est très particulière, l'érythroblastopénie chronique est le syndrome le plus souvent associé à une tumeur thymique.

Il est très rare en pathologie humaine que les tumeurs du thymus donnent des troubles hématologiques. Parmi ceux-ci les érythroblastopénies sont les plus fréquentes et les mieux individualisées.

L'érythroblastopénie chronique se manifeste par une dépression ou une disparition de la lignée érythroblastique. Il s'agit d'un aspect particulier d'insuffisance médullaire avec cytopénie élective. Comme nous l'avons déjà rapporté, son association avec une tumeur du thymus a été signalée pour la première fois en 1928 par Matras. Depuis, le nombre de cas publiés n'a cessé d'augmenter et d'attirer l'attention, surtout durant la dernière décennie du fait de l'importance de ces observations et des conséquences qui en découlent dans le domaine de l'érythropoièse et de l'immunopathologie. Le nombre de cas recensés d'une telle association dépasse la centaine.

Le syndrome thymome-érythroblastopénie chronique

Parmi les érythroblastopénies chroniques de l'adulte, la découverte d'un thymome est fréquente, pratiquement de l'ordre de 50%.

Si l'on considère l'ensemble des tumeurs thymiques, seulement 5 à 10% d'entre elles s'accompagnent d'E.C. (7% pour B. Dreyfus - 3% Schmid). Il est facile de comprendre dès lors

l'importance de la recherche systématique d'une anomalie médiastinale devant un syndrome E.C. : radiographies de face, de profil, de trois quarts, tomographies, médiastinographie gazeuse (révélatrice dans 4% des cas), médiastinoscopie, veinographie sélective, voire même une thoracotomie exploratrice.

Les sujets atteints

Sont beaucoup plus souvent de sexe féminin dans la proportion 2/1 (100% dans notre série) alors que l'érythroblastopénie primitive touche l'homme deux fois plus souvent.

Le plus souvent ce syndrome touche des sujets de 50 à 60 ans avec des extrêmes de 20 à 78 ans. Dans le cas d'une association avec un thymome, il est exceptionnel de rencontrer des sujets de moins de 40 ans.

Les circonstances de la découverte

Elles sont très variables d'un cas à l'autre. Le plus souvent il s'agit d'une anémie insidieuse, progressive et profonde sans autres signes à l'examen clinique que la pâleur et c'est à cette occasion que la tumeur thymique est découverte. Il est très rare que l'on retrouve des adénopathies, une hépato-splénomégalie sauf en cas d'hémolyse associée ou d'hémosidérose. Parfois un syndrome hémorragique révèle l'existence d'une thrombopénie associée (Havard note l'existence d'un purpura chez trois malades dans une série de 42 cas).

Parfois la tumeur médiastinale peut être connue depuis longtemps avant l'apparition de l'anémie : jusqu'à 20 ans dans l'observation de Andersen, 30 ans dans celle de Chalmer, 10 ans dans l'observation n° 4. Dans d'autres cas l'anémie est apparue

dans les années suivant l'exérèse (ou l'irradiation : Radojevic) d'une tumeur thymique qui semblait isolée : deux ans après l'exérèse d'une tumeur thymique connue depuis treize ans (B. Dreyfus), deux ans après une thymectomie (Clarkson et Procobs), 8 cas sur les 61 observations colligées par Rodgers. Les faits nouveaux qui déclenchent alors cette apparition posent des problèmes encore insolubles dans le domaine pathogénique.

On a également relevé la possibilité d'apparition de signes cliniques de myasthénie dans les mois ou années précédant l'apparition de l'anémie aplastique. Elle est retrouvée sept fois dans une série de quarante sept observations d'association thymome E.C., trois fois dans notre série. Ce point important sera repris ultérieurement.

Les examens biologiques

Le plus souvent les signes hématologiques concernent la seule lignée rouge. L'anémie est sévère, arégénérative avec réticulocytopénie constante en valeur absolue.

Il est possible de noter une macrocytose sanguine et parfois une éosinophilie et une lymphocytose modérée.

Sur le plan médullaire on note une dépression érythroblastique profonde avec rareté des cellules souches ou parfois blocage aux stades jeunes. Si l'on pratique une biopsie médullaire, il est possible de préciser la richesse cellulaire et la présence possible d'infiltrats lymphocytaires de signification discutée.

Tout au long de l'évolution on voit s'élever le fer sérique parallèlement au degré d'hémosidérose. Il est rare de rencontrer des signes associés d'hémolyse. Dans la série de

Hirst et Robertson sur les 14 cas étudiés dans ce sens, un seul montrait une réduction significative de la durée de vie des hématies marquées.

Il est également possible à côté de cette érythroblastopénie de rencontrer d'emblée ou secondairement une leucopénie (Obs n° 8) et une thrombopénie comme nous l'avons vu; l'insuffisance médullaire rencontrée est alors plus ou moins complète (6 cas sur 61 - Rogers). Curieusement l'érythroblastopénie prédominante en fréquence est aussi la première en date. Il est possible d'estimer à 15% des syndromes thymome E.C. le nombre de cas où l'atteinte déborde la seule lignée rouge. Cette insuffisance médullaire sélective peut donc se compléter d'une aplasie complète après une longue phase d'érythroblastopénie pure : dans la série de Hirst, une pancytopénie se développe quatre fois dans les années suivantes et deux fois s'ajoute une thrombopénie. Parfois la pancytopénie peut être présente d'emblée dès le diagnostic du thymome : sept fois dans cette même série, huit fois sur 78 cas dans la Thèse de Jeannine Dumont. De façon rare on retrouve une anémie associée à une leucopénie <u>ou</u> à une thrombopénie. Dans la Thèse de J. Dumont, sur les 78 malades recensés, la leucopénie est associée seule à E.C. six fois, tandis que la thrombopénie est retrouvée huit fois.

L'existence d'une pancytopénie surtout d'emblée grève lourdement le pronostic. La survie est alors réduite par rapport aux autres cas et les rémissions de mauvaise qualité.

Il faut également signaler dans ces cas de thymome avec aplasie initiale, l'absence de prédominance féminine et l'âge beaucoup moins élevé des malades par rapport à ceux atteints

E.C. avec ou sans pancytopénie secondaire.

Des agents myélotoxiques (radiothérapie surtout et médicaments) ont parfois été rendus responsables de cette pancytopénie, notamment dans certaines observations où la chronologie ne peut manquer de frapper. Ceci ne peut cependant expliquer de façon satisfaisante l'ensemble des cas publiés. Le rôle déclenchant de ces facteurs toxiques ne peut donc être retenu en ce qui concerne E.C. avec thymome.

Les explorations isotopiques par le Fe_{59}, dans les rares cas où elles ont été pratiquées, confirment la faible synthèse de l'hémoglobine et l'absence d'érythropoièse extramédullaire (B. Dreyfus); l'incorporation globulaire est effondrée; la décroissance plasmatique du Fe_{59} est très ralentie; la captation osseuse du radiofer, mesurée par comptage externe, est presque nulle.

On a noté par ailleurs dans un petit nombre d'observations la présence d'autoanticorps antiérythrocytaires (Dreyfus - Rademecker - Dumont - Bertram - Kaugh).

La tumeur thymique

Nous avons déjà vu quelles étaient les circonstances de découverte de cette tumeur thymique et de l'importance de l'exploration très soigneuse du médiastin devant la découverte d'une E.C.

Dans ce cadre ce sont le plus souvent des thymomes bénins, non envahissants, de surface lisse et lobulée, clairs à la coupe, parfois parsemés de foyers kystiques ou calcifiés, de zones d'hémorragie ou de nécrose, pesant de quelques dizaines de grammes à 1 kg.

La variété fuso cellulaire est ici la plus souvent en cause (50%) (obs 1-2-4); vient ensuite le type mixte lympho-épithélial, plus rarement les types lymphocytaire ou épithélial purs. Il faut cependant noter que ces différences histologiques n'ont rien d'absolu et se rapportent à un type cellulaire dominant.

Dans moins de 10% des cas on retrouve une tumeur envahissante (obs n°1) qui a alors une architecture de type mixte lympho-épithélial. Le diagnostic histologique de malignité est difficile à établir et repose plus sur le caractère envahissant et d'éventuelles greffes de voisinage que sur l'aspect de la tumeur elle-même. Sur le plan thérapeutique il ne semble plus y avoir de corrélation entre le type histologique et la réponse à la thymectomie.

En conclusion les thymomes malins sont donc rares, le type fuso cellulaire est le plus fréquent mais il n'y a pas de type histologique vraiment spécifique.

On peut cependant noter que les érythroblastopénies pures seraient plus fréquentes dans le cas de tumeurs surtout lymphocytaires (45%) et moins fréquentes dans le cas de tumeurs surtout réticulaires (18%) avec une fréquence intermédiaire pour les formes mixtes (31%) (Baudoin).

Les associations morbides s'ajoutant au syndrome thymome-E.C.

Elles sont nombreuses et variées, chacune d'entre elles pouvant d'ailleurs s'associer au thymome en dehors de toute atteinte de l'érythropoïèse.

L'association à une myasthénie fera l'objet d'un commentaire à part étant donné que trois de nos observations concernent

ce type d'association.

Dans 10% des thymomes avec E.C. existe une hypogammaglobulinémie d'après Rogers. Dans son étude, Baudoin pense que cette hypogammaglobulinemie est difficile à apprécier car sur 57 observations, l'électrophorèse n'a été faite que 14 fois et montre 7 fois l'existence d'une hypogammaglobulinémie. Si l'on ajoute la fréquence des infections sévères dans les antécédents et les causes de décès, il est permis de penser que l'hypogamma serait présente dans près de 50% des cas. Cette association n'est d'ailleurs pas incompatible avec la production d'autoanticorps anti muscles antinucléaires ou antiérythrocytaires (Morgan, Korn, Tevelde).

Il a également été rencontré avec thymome et E.C. une hémolyse autoimmune souvent infrachronique avec parfois test de Coombs positif et hypersplénisme : 6 cas sur 61 dans la revue de Rogers. Il disparaît deux fois après thymectomie et apparaît une fois après.

A également été rencontrée l'association avec des cellules LE et des anticorps antinucléaires suggérant le passage à un lupus.

Est également connue l'association avec une myosite et myocardite (Nicrosini). Très rarement on retrouve également des anticorps antithyroïdiens et le facteur rhumatoïde (Hirst).

Quelques cas d'hypergammaglobulinémie non monoclonale (Dumont), de diabète (dont nous avons déjà parlé à propos des hypogamma) sont à rappeler.

Tout ceci nous conduit de nouveau à nous interroger sur la nature autoimmunitaire de la plupart de ces associations et la part de responsabilité qui incombe au thymus dans leur génèse.

L'évolution

Est dans l'ensemble de mauvais pronostic. En effet, bien que le risque d'extension locale et de métastases soit faible, les guérisons sont rares même après ablation de la tumeur dans les cas relevés dans la littérature.

Dans la série de Baudoin, sur 57 observations retenues, 36 malades étaient décédés et 21 en vie. Parmi les décès, six étaient morts sans que l'on ait de précisions, 14 étaient morts au cours de la première année, 8 la deuxième, pour les autres la durée de survie allait de 6 à 19 ans. Chez trois d'entre eux l'autopsie a révélé une activité médullaire normale donc la guérison hématologique.

Parmi les sujets vivants, 13 avaient une érythropoièse normale et étaient donc guéris. Pour les autres il s'agissait de sujets maintenus en vie grâce à des transfusions répétées. En ce qui concerne les décès on retrouve dans 72% des cas des infections sévères et surtout respiratoires.

En fait à côté de l'infection et de la décompensation cardiovasculaire, deux éléments grèvent lourdement le pronostic : d'une part les risques d'un traitement substitutif permanent en l'absence de guérison exposant aux complications transfusionnelles et à l'hémosidérose, d'autre part l'apparition dans environ 25% des cas après un délai plus ou moins long d'une atteinte de la lignée blanche, plaquettaire, ou des deux.

Il faut cependant signaler de rares et temporaires rémissions spontanées (Andersen - Hirst).

Les formes d'érythroblastopénie pure ont un moins mauvais pronostic.

D'après Hirst et Robertson la survie moyenne de ces formes serait de 48 mois, pour 12 mois dans les formes avec rémission incomplète ou nulle.

Traitement

L'interprétation des résultats est rendue difficile par la multiplicité des thérapeutiques souvent associées chez un même malade, par l'absence d'étude clinique contrôlée de série homogène (la rareté des cas rencontrés la rend de toute façon très difficile) et enfin par la difficulté d'établir une relation étroite dans le temps entre un traitement donné et une rémission apparente.

Les méthodes thérapeutiques préconisées associent de façons diverses selon les observations la thymectomie, la corticothérapie, l'irradiation de la loge thymique, l'androgénothérapie et la splénectomie.

Parmi toutes ces méthodes il faut cependant constater que dans la quasi totalité des cas seuls les malades ayant eu, à un moment ou à un autre, une thymectomie isolée ou associée à d'autres thérapeutiques ont pu guérir. Cette guérison n'intervient que dans la moitié des cas si l'on pratique une thymectomie isolée, dans l'autre moitié elle demande un complément de traitement (Baudoin - Rogers). Par contre les hypogammaglobulinémies associées ne réagissent pas à ce traitement (Murray).

La corticothérapie est ensuite la méthode de choix et permet parfois d'obtenir seule des guérisons de l'E.C. au moins de façon transitoire (obs n° 2 - Bernard J., Havard).

Les androgènes sont le plus souvent utilisés en association. Un cas est cependant rapporté où l'androgénothérapie a

réussi là où les autres méthodes avaient échoué (Lehnhoff). L'indication de la radiothérapie se ramène aux formes malignes envahissantes et est sans effet sur le syndrome hématologique (obs n° 1). De toute façon, que le thymome soit franchement envahissant ou qu'il entre seulement dans le cadre incertain des thymomes "douteux", il paraît indispensable de compléter l'exérèse chirurgicale par une cobalthérapie. C'est à cette association thérapeutique que nous croyons devoir attribuer le succès obtenu dans l'observation n° 1 : la malade a survécu et mène une vie familiale et sociale normale.

Quant à la splénectomie, ses effets sont variables et discutés mais elle a parfois permis d'obtenir une bonne sensibilité des corticoïdes alors qu'ils étaient précédemment sans effet (Hirst).

Dans la statistique de Rogers, sur 61, on ne compte que 35 interventions et 4 guérisons en première intention, deux autres malades ayant guéri grâce à une corticothérapie et un autre par l'association corticothérapie-splénectomie; chez 8 autres sujets les signes hématologiques ne se sont amendés que partiellement malgré la corticothérapie, la splénectomie et les androgènes, ceci bien entendu après exérèse tumorale.

Il faut signaler que lorsque l'E.C. est apparue après exérèse de la tumeur thymique, la corticothérapie a toujours eu un effet favorable sinon curateur.

Baudoin en 1968, relève sur une série de 57 observations, 16 cas de guérison. Parmi les sujets guéris, 5 (27%) subirent une exérèse tumorale. De plus la thymectomie de première intention donne 27% de guérison contre 5% (1 cas) à la corticothérapie isolée; par ailleurs certains malades ont reçu avec succès une corticothérapie après thymectomie alors qu'elle était

inefficace avant. Cinq (27%) malades ont guéri après association de ces différentes thérapeutiques mais avaient tous eu une thymectomie.

<u>En conclusion</u>

Dans notre série les malades avaient une atteinte pure de la lignée rouge (sauf obs n° 8). Les cinq malades ont tous eu une thymectomie mais il faut rappeler que dans l'obs n° 2 l'anémie avait disparu après corticothérapie et avant la thymectomie.

Dans les quatre autres cas l'anémie a disparu dans les semaines, au plus quelques mois, après la thymectomie renforcée d'une corticothérapie dans les obs n° 2-8.

La guérison de l'anémie a été définitive à ce jour avec un recul allant de deux à sept ans dans trois cas (obs 1-2-8) et l'on manque d'un recul suffisant pour l'obs n° 7. Dans l'obs. n° 4, nous avons assisté à une rechute contrôlable de l'anémie dix ans après la thymectomie.

Cette série a donc été particulièrement favorable sur le plan évolutif, surtout si l'on se souvient que les malades 1-2-4 présentaient des associations multiples.

L'association érythroblastopénie chronique thymome myasthénie

Nous avons voulu faire une étude à part de cette association très rarement rencontrée car trois de nos observations s'y rapportent (obs n° 1-2-4).

Nous en avons retrouvé dix-sept cas dans la littérature (dont les notres).

L'existence des deux possibilités d'association thymome-myasthénie, la plus fréquente, et thymome-E.C. d'autre part, permettait de prévoir l'éventualité de la rencontre des trois éléments chez un même sujet.

Le thymome est rare (1 à 2 pour 10 000 autopsies), la myasthénie l'est également. Le quart des myasthéniques sont porteurs de thymome et plus du quart des thymomes se compliquent de myasthénie. Le fait a également été établi pour l'association thymome-EC, nous avons vu que la moitié de ces EC, qui sont du domaine de la rareté, s'accompagne de thymome. Pour la triple association les chiffres actuellement connus semblent indiquer qu'elle suit la corrélation entre thymome et myasthénie puisque sur trente cas colligés de thymome avec EC, on retrouve sept myasthénies soit environ une myasthénie pour quatre thymomes.

Elle survient avec une égale fréquence dans les deux sexes et est signalée à l'âge moyen de la vie. La myasthénie est inaugurale dans la majorité des cas, pouvant précéder les autres symptômes de 10 à 13 ans, et parfois avoir régressé lors de l'installation de l'anémie.

Biologie

Dans l'étude portant sur les 20 cas retrouvés, l'érythroblastopénie reste isolée dans 8 cas, coexiste avec une thrombopénie dans 4 cas (Weinbaum, Roland, Guy et Falonga, Migueres), avec une leucopénie dans 2 cas (Thevenard, Lenormand), avec une pancytopénie dans 4 cas (Bryon, Migueres, Hinrichs, Opsahl).

Les troubles hématologiques parfois considérables (800 000 GR, obs n°1 - 900 000 Weinbaum) conduisent souvent à la découverte de la tumeur.

Dans l'obs n°1, l'installation de l'anémie aiguë va de pair avec une véritable flambée du thymome.

Parfois la tumeur est découverte à l'occasion d'examens radiologiques standards (obs n°2 - Bakker - Weinbaum - Thevenard) parfois n'être qu'une découverte de thoracotomie exploratrice (Chalmers) ou d'autopsie (Opsahl).

Nature de la tumeur

Les rapports entre la nature histologique du thymome et l'association morbide réalisée est impossible à établir. Il s'agissait cinq fois de thymomes réticulaires, cinq fois de thymomes cytologiquement malins, ce qui est bien plus fréquent que dans l'association tumeur thymique et EC.

Association

Les associations morbides qui peuvent enrichir cette triade sont nombreuses. On a décrit entre autres des troubles endocriniens tels que diabète, hypothyroïdie, voire une diarrhée chronique. Cependant c'est sur les désordres immunologiques, leur répercussion sur les globulines et les anticorps qu'il convient d'insister. En reprenant les observations, on remarque que

l'électrophorèse a été jugée normale deux fois (Siguier et Oosterhuis), une fois on retrouve une hypergammaglobulinémie. Dans l'observation de Migueres comme dans l'obs n°1, on constate une diminution au moins temporaire des IgA et IgG. Nous avons parlé de ces faits dans la partie thymome et hypogammaglobulinémie mais nous rappellerons encore la nécessité d'une recherche systématique de tels troubles immunologiques.

Dans l'obs n°1 nous avons également noté la présence de cellules de Hargraves. Sur les vingt cas que nous avons retrouvés dans la littérature, cette association est signalée six fois (30%). Peut-être s'agit-il là de forme de passage à une collagénose dont certains symptômes cliniques sont retrouvés dans l'obs n°1.

Enfin la recherche des anticorps chez un myasthénique fait maintenant partie des investigations courantes. Les perturbations les plus significatives statistiquement sont la présence d'anticorps anti muscles, antithyroïdiens et anti thymus. Dans la série analysée, la nature des anticorps n'a été étudiée que six fois. Les anticorps anti muscles ont été trouvés 4 fois, anti thymus 2 fois, anti nucléaires 3 fois.

Quant au pronostic de telles associations, il paraît très sombre puisque sur les 20 observations, onze malades sont décédés au cours des mois suivants la première hospitalisation (maximum 4 ans : Roland). En fait ces onze malades présentaient des associations quadruples ou en plus grand nombre encore, témoignant d'un dérèglement immunologique survenant tardivement dans la vie et dans lequel une atteinte thymique se trouve au premier plan. Si l'on tient compte de l'importance qu'on a

tendance à attribuer actuellement au thymus comme organe clé dans l'immunopoièse, on est tenté de penser que le trouble primaire survient au niveau thymique avec secondairement apparition d'une constellation plus ou moins riche d'autres troubles immunitaires.

CAS DIFFÉRENCIÉS

AUTEURS	Age	Sexe	Chronologie des manifestations	Pathologie associée	Hématologie	Immunologie	Thérapeutique	Evolution	Histologie
OPSAHL 193[illegible]	56	M	Découverte concomitante.		Pancytopénie			Décès rapide	Thymome fibro-épithélial malin.
CHALMERS-POHLINKE 1954	48	M	Myasthénie 18 mois avt anémie		Erythroblastopénie		A.C.T.H. Thymectomie Splenectomie. A.C.T.H.	Inefficace. Rémission anémie Amélioration myasthénie Rechute après 7 semaines. Rémission. Guérison suivie sur 2ans	Thymome thymocyto épithélial.
BAKKER 1954	62	M	Myasthénie 12 mois avt anémie et thymome.		Erythroblastopénie		Thymectomie.	Crise réticulocytaire. Décès après 3 semaines par insuffisance cardiaque	Thymome réticulaire
WEINBAUM-THOMSON 1955	61	F	Myasthénie 4 mois avt anémie 8 ans avt thymome.	Diabète 3 ans avt myasthénie	Erythroblastopénie Thrombopénie terminale			Hémorragie cérébrale. Décès	Thymome lympho-épithélial malin.
THEVENARD-MARQUES 1955	56	F	Apparition concomitante myasthénie et anémie. Découverte secondaire du thymome.		Erythroblastopénie Leucopénie		Enervation sinu - carotidienne bilatérale.	Suivie 11 ans. Amélioration Myasthénie. Persistance hypoplasie érythroblastique.	Tumeur calcifiée stable.
CASTAIGNE-LHERMITTE Coll. 1961	33	F	Myasthénie 7 ans avt anémie et thymome.	Diarrhée chronique	Erythroblastopénie	Hypergammaglobulinémie		Décès. Syndrome médiastinal asphyxique.	Lymphocytome malin.
ROLAND 1964	64	F	Myasthénie 4 ans avt anémie et thymome.		Erythroblastopénie suivie 2 ans après de thrombopénie.		Thymectomie. Prednisone. Tétostérone.	Inefficaces. Décès 4 ans après thymectomie.	Thymome lympho-épithélial.
HINRICHS 1965	47	M	Découverte concomitante.		Pancytopénie.			Décès rapide.	Thymome lympho-épithélial.
GUY-FALANGA 1967	72	M	Myasthénie 3 ans avt anémie.	Infarctus du myocarde concomitant anémie.	Erythroblastopénie Thrombopénie.			Décès rapide.	Thymome réticulo-épithélial.
OOSTERHUIS 1969	[illegible]	M	Myasthénie 3 ans avt anémie.	Hyperthyroïdie 2 ans avt myasthénie		Ac anti-nucléaires (+) muscle de rat (--) thymus d'agneau (+) Erythropoïetique (-) Cellule LE - Electrophorèse normale.	Prednisone. Testostérone. Tumeur inextirpable. Radiothérapie + Cortisone	Rémission Inefficace Rémission transitoire Décès	
MIGUERES et Coll. 1968	62	F	Anémie 2 mois avt myasthénie.		Erythroblastopénie Thrombopénie.	Hypogammaglobulinémie. IgA et IgG diminuées. IgM normales. Cellules LE (+) Waaler Rose (+) 1/512. Latex (+) 1/32 Réaction des Ac antiglobuline (+) 1/40 Absence Ac antihématies, leucocytes. plaquettes, muscles, nucléaire, thyroïdien.	Antimitotique Corticoïdes	Décès après 3 mois.	Thymome épithélio-thymocytaire malin
SIGUIER - MATHE et Coll. 1969	60	F	Anémie 5 mois avt myasthénie.		Erythroblastopénie	Cellule LE (+) Immuno-électrophorèse normale Absence Ac antinucléaire et thyroïdien.	Prednisone + Sérum antilymphocytaire Thymectomie	Guérison anémie. Apparition myasthénie. Amélioration. Guérison 1 an après.	Thymome réticulo-épithélial.
LEMENAGER et Coll. 1973	60	F	Myasthénie transitoire 17 ans auparavant suivie un an après d'une tumeur médiastinale antérieure.	Bronchectasie Intégrité du squelette	Erythroblastopénie et plasmocytose médullaire. Pancytopénie	Paraprotéine monoclonale. IgG à chaine légère Lambda. Présence d'Ac antithymiques et antimuscles striés.		Décès rapide par phénomènes infectieux respiratoires et hémorragiques.	Thymo-épithéliome.
LEBRIGAND LEFEBVRE et Coll. 1973	48	F	Myasthénie transitoire 13 ans auparavant, seconde poussée six mois avant l'anémie.	Diarrhée fréquente	Erythroblastopénie	Cellule LE +. IgG et IgA diminuées IgM discrètement augmentées. Complément normal. Présence Ac antimuscles striés et antinucléaires. Absence Ac anti-erythrocytes, leucocytes, plaquettes, estomac, muscle lisse, D.N A., mitochondries. Waaler-Rose, Latex négatives	Thymectomie suivie de cobalthérapie.	Guérison anémie. Amélioration myasthénie	Thymome envahissant sans signes histologiques de malignité.
RYCN	62	M	ANÉMIE ET MYASTHÉNIE CONCOMIT		PANCYTOPÉNIE	ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES	COBALTHÉRAPIE	DÉCÈS 6 MOIS APRÈS LES 1ers SYMPTOMES	THYMOME LYMPHO ÉPITHÉ COMPRESSIF ENVAHISSANT
RIGAND 1973	65	F	MYASTHÉ ANÉMIE 1 AN + TARD		ÉRYTHROBLASTOPÉNIE		THYMECTOMIE		THYMOME RÉTICULAIRE GUÉRISON ANÉMIE RAPIDE
NORMAND 1973	56	F	MYASTHÉNIE ANÉMIE 3 MOIS APRÈS		LEUCOPÉNIE ÉRYTHROBLASTOPÉNIE	CELLULES LE ANTICORPS ANTI MUSCLE	THYMECTOMIE	DÉCÈS 3 ANS + TARD	THYMOME RÉTICULO ÉPITHÉLIAL
[illegible]NANDEZ 1974			MYASTHÉNIE						
[illegible]KECHNIE			MYASTHÉNIE ANÉMIE CONCOMIT		ÉRYTHROBLASTOPÉNIE	CELLULES LE			
[illegible]PANOS	62	M	MYASTHÉNIE ANÉMIE CONCOMIT		ÉRYTHROBLASTOPÉNIE	CELLULES LE	THYMECTOMIE	DÉCÈS 1 AN + TARD	THYMOME LYMPHO ÉPITHÉLIAL

Myasthénie et sarcoïdose
(obs n° 5 et 13)

Nous avons rapporté au cours de cette étude deux observations associant, dans un cas une myasthénie, une polyarthrite et une sarcoïdose, et dans l'autre une sarcoïdose et une myasthénie.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas analogue.

Il est cependant intéressant de signaler ces observations dans le cadre de ce travail, bien que de grosses difficultés d'interprétation se posent et qu'il ne s'agisse peut-être que d'une coincidence.

D'abord il faut rappeler qu'aucun cas de lésions sarcoïdotiques du thymus n'a été rapporté jusqu'à ce jour (dans nos deux observations, le thymus était indemne de lésions sarcoïdotiques).

Au dernier congrès de Tokyo sur la sarcoïdose, Masami Matusima rapporte deux cas d'enfants de 15 et 13 ans ayant une ombre médiastinale anormale suggérant fortement un gros thymus ou une masse ganglionnaire sur la radiographie et sur la pneumomédiastinographie.

Ces deux enfants sont traités par corticothérapie pendant trois mois, et la masse tumorale disparaît sans que l'on ait pu faire la preuve de son origine ganglionnaire ou thymique.

Les auteurs pensent qu'il serait intéressant de faire une biopsie sous médiastinoscopie. Dans l'observation n° 5, la myasthénie a précédé de 11 ans la sarcoïdose, mais l'apparition de la sarcoïdose s'est accompagnée d'une poussée myasthénique obligeant un changement de traitement et finalement une thymec-

tomie. Dans l'observation n° 13, la myasthénie a été la première en date, suivie huit mois plus tard par l'atteinte articulaire : l'atteinte sarcoïdosique n'apparaît que douze ans plus tard.

La sarcoïdose chez cette malade est démontrée par les différents prélèvements; la myasthénie est authentifiée par l'examen clinique, la mise en évidence d'un bloc neuromusculaire à l'électromyogramme et la positivité du test à la Prostigmine.

Un fait troublant est cependant signalé par Humphrey et Shy dans le cadre d'une enquête électromyographique.

Ces auteurs ayant fait une stimulation répétitive du nerf cubital chez huit sarcoïdosiques, retrouvent dans quatre cas une fatigabilité anormale, alors qu'il n'existait aucun signe clinique d'atteinte neuromusculaire.

Dans les quatre autres cas avec atteinte musculaire, ils observent une augmentation précoce des potentiels induits, suivie d'une diminution ressemblant aux signes électriques décrits par Eaton et Lambert. Il paraît donc intéressant de vérifier les assertions de Humphrey et Shy en recherchant myasthénie et sarcoïdose systématiquement, un bloc neuromusculaire chez les sarcoïdosiques avec ou sans localisations musculaires de la maladie.

Quant aux lésions articulaires de l'observation n° 5, il y a également matière à discussion. La fréquence d'une telle atteinte au cours de la sarcoïdose varie de 15,6% à 38%.

Il s'agit le plus souvent d'arthralgies, mais on peut voir une polyarthrite aiguë accompagnant un érythème noueux (2/3 des cas pour Gumpel). On pourrait donc penser que là encore il s'agit d'une simple coincidence avec la polyarthrite chronique dont elle souffrait depuis 11 ans et que la sarcoïdose a

commencé beaucoup plus tard.

On retrouve une vingtaine d'observations de polyarthrites chroniques au cours de la sarcoïdose mais il s'agit souvent de synovites subaiguës récidivantes.

Si l'on ne garde que les malades ayant, comme la notre, des altérations articulaires radiologiques proches de celles de la polyarthrite rhumatoïde (et non une ostéite sarcoïdoique juxta articulaire), le nombre de ces observations n'est que d'une dizaine. Il existe donc certaines observations ne permettant pas d'exclure formellement la coincidence avec une polyarthrite rhumatoïde.

Il serait très intéressant d'avoir la preuve histologique de la sarcoïdose synoviale dans ces formes ressemblant à des polyarthrites rhumatoïdes.

On peut seulement trouver des signes inflammatoires non spécifiques ou une synoviale scléreuse (observation n° 5). Cette preuve est en fait rarement rapportée dans ces formes, mais l'est plus souvent dans les atteintes plus aiguës. Il n'en demeure pas moins que l'aspect évolutif de la polyarthrite dont souffre la malade de l'observation n° 5 est assez particulière par sa localisation initiale au gros orteil, les accès inflammatoires articulaires aigus et brefs séparés par des périodes d'accalmie complète, l'efficacité nette des corticoïdes, au moins à court terme. Il est donc difficile de la rattacher avec certitude à la sarcoïdose.

En conclusion, il reste très difficile d'interpréter ces deux observations parce qu'aucune des affections en cause ne possède de signature étiologique, bien que l'on relève pour chacune des altérations des mécanismes immunitaires, qui semblen

les rapprocher.

Dans la sarcoïdose, les tests cutanés explorant l'hypersensibilité retardée (tuberculine surtout) sont le plus souvent négatifs; dans la myasthénie on retrouve parfois des anticorps anti muscles striés et anti thymus; elle s'associe par ailleurs parfois avec un lupus érythémateux et d'autres affections avec autoanticorps.

La polyarthrite rhumatoïde peut également s'associer à un lupus érythémateux ou à d'autres maladies du même groupe.

Dans nos observations n° 5 et 13 nous avons noté :

Pour l'observation n° 5 :

- des anticorps anti fibres musculaires striées à un taux de 1/50
- pas d'anticorps anti thymus, anti thyroïde, anti épiderme et anti nucléaires
- tests cutanés explorant l'hypersensibilité retardée négatifs (11 tests)
- une absence d'inhibition de la migration des macrophages par la tuberculine
- une absence de transformation lymphoblastique en présence du même antigène (60% seulement de transformation blastique en présence de PHA)
- les réactions biologiques du LED étaient négatives.

Pour l'observation n° 13 :

- recherche d'anticorps positive pour le muscle strié et l'estomac
- recherche anticorps anti noyaux, anti thymus, anti thyroïde négative
- rosettes rhumatoïdes positives à 10 p 1 000
- Waler Rose et latex d'abord négatifs puis latex positif depuis janvier 74
- pas de phénomène de Hargraves.

Thymus et hyperthyroïdie
(observation n° 12)

L'existence de relation entre l'hyperthyroïdie et le thymus est une notion des plus anciennes concernant les incidences endocrines cliniques du thymus.

L'augmentation de volume du thymus au cours de l'hyperthyroïdie est connue de longue date et avait conduit Sauerbrock en 1911 et Crotti en 1922 à proposer d'associer la thymectomie à la thyroïdectomie pour traiter la maladie de Basedow.

La pratique de biopsie thymique au cours de thyrotoxicose a mis en évidence un épaississement du cortex avec hyperplasie du tissu épithélial de la médullaire et métaplasie folliculaire.

Certains ont pu établir une corrélation entre la présence de centres germinatifs dans le thymus et celle de follicules lymphoïdes dans la thyroïde.

Par ailleurs l'emploi de techniques radiologiques précises (planimétrie de l'aire thymique sur tomographie sagittale après pneumomédiastin) a pu montrer la particulière fréquence de l'hypertrophie thymique au cours de l'hyperthyroïdie (Gunn, Michie et Irvine). Ces auteurs ont également émis l'hypothèse d'une corrélation positive entre l'hypertrophie thymique et l'existence d'autoanticorps anti thyroïdiens.

En fait ces relations thymo-thyroïdiennes sont encore pleines de mystère, l'interprétation de ces faits demeure incertaine et les tentatives d'explication physiopathologique qui ont été avancées sont encore disparates et fragmentaires. Aucune hypothèse pathogénique ne peut être formellement reconnue. Nous avons rencontré au cours de notre étude un cas associant une myasthénie et une maladie de Basedow (obs n° 12).

Cette association d'après la littérature apparaît suffisamment fréquente pour exclure les coincidences.

Pour Millikan et Haynes, 5% des myasthéniques sont, ont été ou seront hyperthyroïdiens. Cette fréquence va de 5 à 10% selon les auteurs (Grob et Harvey). Il s'agit pratiquement toujours de cas où l'hyperthyroïdie est une maladie de Basedow; la présence d'un nodule thyroïdien chaud paraît exceptionnelle (Recordier).

L'éclosion concomitante des deux affections est rare (9%) sinon la chronologie des deux affections semble variable avec cependant une légère prédominance de l'hyperthyroïdie qui semble la première en date dans 54% des cas contre 37% des cas pour la myasthénie; l'une ou l'autre peuvent précéder la seconde de nombreux mois ou années. La prédominance féminine qui est notée dans les deux affections se retrouve ici (61 cas sur 84 pour Weckhard). Les difficultés diagnostiques sont variables, peu importantes lorsque l'hyperthyroïdie complique l'évolution d'une myasthénie avérée; il est par contre beaucoup plus difficile de distinguer la nature myasthénique de la symptomatologie musculaire d'une hyperthyroïdie.

La lassitude marquée, la faiblesse musculaire, surtout celle qui intéresse la musculature extrinsèque de l'oeil, l'évolution par poussées et rémissions spontanées sont communes aux deux affections, de même que la dysphagie, le strabisme et la dysarthrie.

Le syndrome thyrotoxique comporte une atteinte musculaire rhizomélique, une amyotrophie et des paralysies oculaires accompagnées habituellement d'exophtalmie et de rétraction palpébrale; dans la forme commune bulbospinale de la myasthénie, l'atteinte

musculaire intéresse électivement les muscles de l'extrémité cervico-céphalique avec ptosis sans exophtalmie ni amyotrophie et s'aggrave à la fatigue, notamment le soir. Par contre elle répond parfaitement à la Prostigmine et au Tensilon, à l'inverse de l'atteinte musculaire des hyperthyroïdies, ce test étant un critère majeur du diagnostic positif de myasthénie.

En fait ces notions doivent être nuancées du fait de l'inconstance de la réponse globale ou parcellaire des muscles myasthéniques aux anticholinestérasiques, de la possibilité d'une atteinte initiale des muscles des jambes qui peuvent être amyotrophiques au cours de cette affection, enfin de la possibilité d'une ophtalmoplégie pure et isolée au cours d'une thyrotoxicose.

Habituellement l'extrême fatigue et le ptosis, la persistance voire l'aggravation des signes musculaires sans traitement anti thyroïdien, les données de l'électrodiagnostic de stimulation associées à la sensibilité aux anticholinestérasiques, sont particulièrement suggestifs d'une myasthénie associée.

Il faut signaler enfin l'évolution absolument imprévisible de ces deux affections lorsqu'elles sont associées et la nécessité qui en découle d'envisager chaque cas sur le plan individuel. Ceci est justifié entre autres par un effet de balancement qui existe entre les deux maladies (25% des cas) où l'amélioration de l'une s'accompagne d'une aggravation de l'autre; ainsi la thyroïdectomie pour maladie de Basedow peut révéler dans certains cas une myasthénie latente; certains auteurs considèrent même que l'apparition d'un trouble de la déglutition, d'une paralysie pharyngée et à fortiori d'une défaillance respiratoire est suspecte d'une myasthénie associée et préconisent l'administration d'un traitement anticholinestérasique. Dans 50% des cas

les deux affections évoluent séparément et le traitement de l'une n'a aucune incidence sur l'autre.

Dans 25% des cas enfin l'évolution est parallèle.

On voit donc les problèmes thérapeutiques posés par cette association morbide et les controverses qu'elle soulève. Tout au plus peut-on dire que les auteurs accordent une primauté aux moyens médicaux de traitement, que la myasthénie occupe une place de choix dans les indications thérapeutiques, que la thymectomie a des indications de plus en plus larges étant donné le faible risque opératoire et les progrès des moyens de réanimation, qu'au cas où l'hyperthyroïdie doit être traitée, l'iode 131 à faible dose semble le meilleur traitement bien que l'aggravation de la myasthénie puisse en être la conséquence.

En conclusion nous pouvons dire que toutes ces contradictions thérapeutiques, ainsi que les problèmes soulevés par la fréquence de cette association, par l'évolution, ne contribuent pas à éclairer d'un jour nouveau la nature des relations entre le thymus, la myasthénie et l'hyperthyroïdie.

CONCLUSION

Au terme de cette étude nous avons vu qu'en dehors de la myasthénie, les tumeurs du thymus pouvaient s'accompagner d'affections très diverses, d'un très grand polymorphisme clinique, qui ont en commun de s'inscrire dans le cadre général des maladies immunitaires, les unes comportant un trouble de l'auto-immunité, les autres un trouble des défenses immunitaires.

L'intérêt de ces affections réside moins dans leur fréquence qui est peu élevée, voire même exceptionnelle pour certaines, que dans les problèmes qu'elles soulèvent, forçant l'esprit à envisager une physiopathologie commune centrée par un dysfonctionnement thymique.

En faisant quelques considérations d'ensemble sur ces quinze malades nous constatons :

- La nette prédominance féminine de ces affections puisque nous retrouvons 11 femmes (73%) pour 4 hommes (27%).

- La survenue à un âge avancé de la vie puisque neuf malades (60%) avaient plus de 48% avec une moyenne à 54 ans et des extrêmes à 49 et 60 ans.Il est cependant possible de rencontrer ces affections chez de jeunes malades puisque pour 2 d'entre eux l'âge était respectivement de 11 et 25 ans (voir Tableau I).

- Si l'on considère la nature de la tumeur, il s'agit le plus souvent de thymome bénin ou envahissant (88,4%) mais la fréquence des thymomes malins est loin d'être négligeable puisqu'elle atteint 11,1% (voir Tableau II). Par ailleurs sur les 9 cas de tumeur thymique, cinq fois la tumeur était envahissante ou maligne, ce qui grève lourdement le pronostic.

- Lorsqu'on recherche la fréquence de l'association de ces affections avec une myasthénie, on s'aperçoit que 10 malades (66,6%) sur les 15 présentaient ce type d'association et que la myasthénie était la première en date, qu'elle s'associait à une tumeur thymique une fois sur deux (voir Tableau III). Chez cinq malades aucune anomalie histologique du thymus n'a été relevée.

La première manifestation de ces désordres immunitaires est donc presque toujours une myasthénie; parfois viennent se greffer d'autres troubles immunitaires dans l'histoire naturelle de ces maladies.

- Le temps écoulé entre d'une part l'apparition de la tumeur thymique et (ou) de la myasthénie et d'autre part celle de l'une des affections précédentes est très variable.

Souvent découverte de façon concomitante lorsqu'il s'agit d'une tumeur thymique sans myasthénie, ceci est probablement dû au fait que c'est souvent l'affection immunitaire associée qui conduit à rechercher la tumeur thymique; sinon le temps écoulé entre l'apparition de la myasthénie et d'une autre association morbide est très variable, allant de quelques mois à dix ans (voir Tableau IV).

- Par ailleurs, qu'il s'agisse de myasthénie, d'anémie aplastique, de LED, d'hypogammaglobulinémie, les manifestations morbides associées aux tumeurs thymiques sont en général graves et mettent fréquemment en jeu le pronostic vital.

Sur ces 15 malades (voir Tableau V) :

* Quatre sont décédés après une période allant de 5 mois à deux ans après l'apparition d'une des associations morbide précitées. Parmi ceux-ci deux présentaient un thymome envahissant associé de plus à une myasthénie.

Sur le plan du pronostic la distinction entre tumeur encapsulée et tumeur envahissante est fondamentale puisque la statistique de survie après 5 ans établie par Bernatz montre que 80,3% des premiers sont vivants contre seulement 23,1% pour les tumeurs envahissantes.

* Pour cinq autres nous avons un recul inférieur à 4 ans et pour ceux-là il est encore hasardeux de préjuger de l'avenir, surtout en ce qui concerne les deux malades ayant présenté un thymome malin.
* Enfin dans 1/3 des cas environ le pronostic a été favorable avec une durée de survie allant de cinq à dix sept ans à ce jour.

En marge de ces considérations nous rappellerons que pour affirmer qu'une tumeur thymique est isolée, il faut faire un bilan préalable particulièrement soigneux, ceci dû au fait que les états morbides, actuellement connus pouvant s'y associer, sont parfois totalement latents et peuvent n'être décelés que par des tests paracliniques : électromyographie, bilan sanguin complet, étude des globulines sériques, investigations immunologiques complètes.

Enfin les multiples aspects de la pathologie tumorale thymique laissent entrevoir des indications thérapeutiques complexes; cependant une vaste expérience s'appuyant sur des séries d'observations nombreuses et disposant d'un recul suffisant ainsi qu'une meilleure connaissance de la physiopathologie thymique permettent de dégager quelques propositions simples et indispensables.

Il est indiqué de pratiquer l'exérèse de toute tumeur thymique, même en cas d'association à d'autres manifestations pathologiques, ceci dans la mesure où son extension loco-régionale et l'état du malade le permettent. Les conditions de l'intervention sur les tumeurs thymiques sont aujourd'hui parfaitement codifiées et les progrès en matière d'anesthésie et de réanimation rendent le risque chirurgical très faible.

La radiothérapie de haute énergie post-opératoire semble être un gage supplémentaire d'efficacité et ceci d'autant plus que l'on est en présence de tumeur envahissante ou maligne. Cette cobalthérapie peut être complétée pour certains auteurs d'une chimiothérapie. Parfois, en cas d'impossibilité d'exérèse, la cobalthérapie de première intention peut rendre d'intéressants services en limitant l'extension locale du processus tumoral et en permettant quelquefois une resection secondaire. Il faut rappeler que la bombe au cobalt a été la source d'un progrès considérable en matière de thymome.

Les résultats de l'exérèse tumorale sur l'évolution ultérieure des syndromes associés sont imprévisibles : parfois favorables dans la myasthénie et l'érythroblastopénie chronique, ils se sont montrés sans intérêt dans le lupus érythémateux disséminé et dans les carences en immunoglobulines.

On peut avancer que les phénomènes immunitaires intervenant dans la pathogénie de ces manifestations morbides induites par la tumeur thymique, évoluent ensuite pour leur propre compte. Les traitements dont ils relèvent rendent d'intéressants services mais ne sont que symptomatiques et d'efficacité inconstante.

Les connaissances actuelles de la physiologie et de la physio-pathologie du thymus apportent quelques clartés sur le mécanisme des syndromes associés aux tumeurs thymiques; ceux-ci, à leur tour, éclairent les résultats expérimentaux d'un jour nouveau mais l'on peut dire en conclusion qu'il est encore très difficile d'établir un lien direct et exclusif entre les deux processus pathologiques.

Il nous a paru utile de présenter ce travail, le nombre de cas intéressés sans être très important n'est pas négligeable et constitue un jalon qui dans l'avenir, à la lumière de nouveaux cas, permettra d'aboutir à la solution des problèmes posés.

DATE DE SURVENUE DES TROUBLES

Age	0 ⟷ 12	13 ⟷ 36	37 ⟷ 48	49 ⟷ 60	61 ⟵	M / F
Hypogamma				F : 1.1		
Hypogamma + EC				F : 1		
EC				M : 1 / F : 1		
LED (cellules LE) + EC (collagénose)				F : 1.1		
LED (cellules LE)			F : 1	M : 1		
Sarcoïdose			F : 1			
Sarcoïdose Polyarthrite			F : 1			
Hyperthyroïdie			M : 1			
Goitre bénin				F : 1		
Gougerot Sjögren		M : 1 / F : 1				
		13,3%	26,6%	60%		

THYMOMES

	Bénins	Bénins avec myasthénie	Envahissants	Envahissants av. myasthénie	Malins	Malins av. myasthénie
Hypogamma	1			1		
Hypogamma + EC					1	
EC		1				
LED (ou cellules LE seules) + EC		1				1
LED (ou cellules LE seules) (collagénose)	1		1			
Sarcoïdose						
Sarcoïdose Polyarthrite						
Hyperthyroïdie						
Goitre bénin						
Gougerot Sjögren				1		
	22,2%	22,2%	11,1%	22,2%	11,1%	11,1%
	44,4%		55,6%			

	Thymome		Myasthénie sans thymome
	sans myasthénie	avec myasthénie	
Hypogamma	I	I	
Hypogamma + EC	I		
EC		I	
LED (ou cellules LE) + EC		II	
LED (ou cellules LE) (collagénose)	II		I
Sarcoïdose			I
Sarcoïdose Polyarthrite			I
Hyperthyroïdie			I
Goitre bénin			I
Gougerot Sjögren		I	
	28,6%	35,7%	35,7%
		71,4%	

Temps écoulé entre l'apparition de la tumeur thymique
ou de la myasthénie
et l'apparition d'une autre association morbide

	Thymome		Myasthénie sans thymome
	sans myasthénie	avec myasthénie	
Hypogamma	3 - concomitant	6 - 6 ans	
Hypogamma + EC	7 - concomitant		
EC		4 - 10 ans	
LED (ou cellules LE) + EC collagénose		2 - concomitant 1 - 13 ans	
LED (ou cellules LE seules) collagénose	11 - concomitant 15 - concomitant		14 - 8 mois
Sarcoïdose			13 - 11 ans
Sarcoïdose Polyarthrite			5 - 8 mois polyarth 12 ans BBS
Hyperthyroïdie			12 - 8 mois
Coitre			10 - 2 ans
Gougerot Sjögren		9 - 7 ans myasthénie 9 ans GS	

Durée de la survie après l'apparition
de l'association morbide

	Thymome		Myasthénie sans thymome
	sans myasthénie	avec myasthénie	
Hypogamma	3 - 5 ans	6 - 2 ans †	
Hypogamma + EC	7 - 1 an		
EC		4 - 17 ans	
LED (cellules LE) + EC		1 - 4 ans 2 - 8 ans	14 - 2 ans †
LED (ou cellules LE seules)	15 - 3 ans 11 - 5 mois †		
Sarcoïdose			13 - 13 ans
Sarcoïdose Polyarthrite			5 - 17 ans
Hyperthyroïdie ou Goitre bénin			12 - 3 ans 10 - 2 ans
Gougerot Sjögren		9 - 2 ans †	

Durée de la survie en fonction du caractère de la tumeur

et du type d'association morbide réalisé

	THYMOMES					
	Bénins		Envahissants		Malins	
		av myasthénie		av myasthénie		av myasthénie
Hypogamma	3 - 5 ans			6 - 2 ans †		
Hypogamma + EC					7 - 1 an	
EC		4 - 17 ans				
LED (ou cellules LE seules) + EC		2 - 8 ans				1 - 4 ans
LED (ou cellules LE seules) collagénose	11 - 5 mois †		15 - 3 ans			
Sarcoïdose						
Sarcoïdose Polyarthrite						
Hyperthyroïdie						
Gougerot Sjögren				9 - 2 ans †		

BIBLIOGRAPHIE

1. AINSWORTH H.D., DELTA B.G., ROTHENBERG A.M., INELLA Fi
   Agammaglobulinemia with thymic dysplasia
   J. Am. med. an 1965, 194, 50.

2. ALARCON, SEGOVIA et col.
   Sjögren syndrome associated with thymoma
   Rev. invest. clin. avril-juin 71, 23 : 133-42.

3. ALARCON, SEGOVIA D., GALBRAITH R., MALDONADO J., HAWARD F.M.
   Systemic lupus erythematous following thymectomie for myasthenia gravis : report of two cases
   Lancet 1963, 2, 662.

4. ALBAHARY C., HOMBERG J.L. et col.
   Thymome, myasthénie et anémie hémolytique autoimmune
   Nouv. press. med. 22 juillet 72, 1-1931-4.

5. AL MONDHIRY H. et col.
   Pure red cell aplasia and thymoma : loss of serum inhibition of erythropoiesis following thymectomie
   Blood nov. 71, T 38.

6. AMOR B., KAHANA, DELBARRE F., POMPIDOU
   Efficacité des immunodépresseurs dans la maladie lupique. Comparaison d'une série de 13 cas et d'une série témoin de 12 cas
   Nouv. presse med. 1974, 3, 5711, 74.

7. ANDERSEN S.B. and LADEFOGED J.
   Pure cell anemia and thymoma
   Acta Haemato 30, 1963.

8. ARIMALI S. et col.
   Thymic hypertrophy with manifestation Sjögren's syndrome after remission of myasthenia
   Jap. Journ. of Clin. Med. fév. 73 - 31:393-6.

9. AUSTLANDER M. et col.
Les localisations osteo articulaires de la sarcoïdose
Rhumatologie 1960, 12, 126.

10. BAKKER P.M. et col.
Enkele opmenkingen by twee gez wellen von der thymus
Nedel Tijdschr (Geneesk) 1954, 98, 386.

11. BARNES R.D., YEFTERIS E.
Thymoma, refractory anemia syndrome
Paper presented to the British Society for Haematology
1966 cited by Fieldetal

12. BARNES E.W. et col.
Clinical syndrome associated with thymic disorders
Proceeding of the Royal Society of Medicine
fév. 73, 66:151-4.

13. BARNES R.D.S. and O'GORMAN P.
Two cases of aplastic anemia associated with tumours of the thymus
J. clin. path. 1962, 15, 264.

14. BARRE C. et col.
Tumeur thymique et anémie
Presse méd. 10 oct. 64, 72, 4042, 2443-45.

15. BAUDOIN J., DIZILE G. et col.
Thymomes et érythroblastopénie : analyse de 57 observations. Pathogénie
Presse méd. 1968, 76, 13.

16. BECK J.S. et col.
Lymphoid tissue in the thyroid gland and thymus of patients with primary thyrotoxicosis
British J. Surg. oct. 73, 60.

17. BECKER K.L., TITUS J.L., Mc CONAHOY W.N., WOOLNER L.B.
Morphologic evidence of thyroiditis in myasthenia gravis
J. amér. med. avril 1964, 187, 994.

18. BEDDINGFIELD G.W., CAMPBELL D.D., HOOD R.H., DOOLEY B.N.
Simultaneous disorders of thyroid and thymus
Ann. Thorac. Surg. 1967, 4, 445-50.

19. BERLIN S.O. et col.
Thymoma, hypogammaglobulinemia and pure red cell anemia
Nor Med. 3 déc. 70, T 89.

20. BERNATZ P.E., HARRISSON E.G., CLAGETT O.T.
Thymoma : a clinical pathology study
J. Thorac. Cardiov. Surg. 42-424 - 1961.

21. BERTHAUX R. et MOULIAS R.
Le concept d'autoimmunité
Rev. du praticien, sept. 71.

22. BERNARD J., NAJEAN Y. et SLAMA R.
Tumeur du thymus avec érythroblastopénie
Nouv. Revue franç. Hémat. sep. oct. 62, 2, 776-780.

23. BERNARDOU A. et col.
Fusocellular thymoma associated with erythroblastopenia, megakaryocytopenia and cytomegalic inclusion disease
Sem. Hop. Paris, déc. 72, 48.

24. BERTRAM H.G., ROGERS H.D., JOSE R., MANALIGOO M.P., WILLIAM V
Thymoma associated with pancytopenia and hypogammaglobulinemi
Am. J. Med. 1968, 44, 401, 154.

25. BIRCH C.A., COOK K.B., DREW C.E., LONDON D.R., MACKENSIE D.H.
Hyperglobulinaemic purpura due to thymic tumour
Lancet 1964, T 1.

26. BONDUELLE M., BORDET F., BOUYCHES P., CHARLES F.
Un cas de polymyosite avec thymome; vérification anatomique
Rev. neurol. 1955, 92:551-3.

27. BOUSSER J., BILSKI-PASQUIER G., BERNARDOU A., REYES F.
Tumeur du thymus et affection hématologique
37è congrès Franç. Med. Paris 1969, Masson éd. Paris p. 171

28. BRASHER G.W. et col.
Thymoma and hypogammaglobulinemia
Surg. clin. North Am., avril 72, T 52.

29. BRAUSTEINER H., GABI F., LEDERER B., PASTNER D., PROPST A. and RHOMBERG P.
Thymus tumor mit extremer lymphopenic und atrophic des lymphatischen. Gervebes ber normaler. Plasmazelly ahl und mit auftriten eisser monoklonalen Ig M Vermchrung
Schweize Med Wschr, 1968, 98, 1188.

30. BRICAIRE H. et MOREAU L.
Relations entre le thymus et les glandes endocrines
37è Congrès de Médecine, Paris 1969
Masson éd. 1 vol 1969.

31. BRYON et col.
Pancytopénie avec aplasie myéloïde et myasthénie et tumeur thymique
Lyon Med. 24 mai 70, 223, 1051.

32. CAMU J.P. et RAMEAUX-VAREILLE A.
Polyarthrite chronique au cours d'une sarcoïdose de BBS
Rev. Rhum. 1960, 27, 4019.

33. CASTAIGNE P., LHERMITTE F., ESCOUROLLE R., MARTIN M., BINET J.L.
Myasthénie, tumeur thymique et anémie aplastique
Rev. neurol. 1961, 105, 373.

34. CAZAL
Les fonctions du thymus
37è Congrès Franç. de Méd., Paris 1969. Masson éd.

35. CHALMERS J.N., BAHEIMER K.
Pure red cells anemia in patients with thymic tumour
Brit. Med. J., 1954, 2, 1514.

36. CHAPIN M.A.
Benign thymoma, refractory anemia and hypogammaglobulinemia case report
J. Maine MA, 1965, 56, 83.

37. CONN H.O. and QUINTILIANI R.
Severe diarrhea controlled by gammaglobulinemia in a patient with agammaglobulinemia, amylardosis and thymoma.
Ann. int. med. 1966, 65, 528.

38. COUESPEL R., GAILLARD J.A., VAILLANT G.
Tumeur du thymus, anémie et hypoplasie érythroblastique
J. Franc. Med. chir. thorac. 1960, 5, 617.

39. CROSTNAPEL P., ELLMAN A., WEISMAN T.
Refractory aregenerative anemia and benign thymoma treated by thymectomy with remission
NY - ST - J. Med. 1963, 63, 723.

40. DAMESHEK W., BROWN S.M., RUBIN A.D.
"Pure" red cell anemia and thymoma
Seminars Hemat. 1967, 4, 222.

41. DAWSON ALLEN M.A.
Lymphoma associated with pancytopenia and Hashimoto's thyroiditis
Am. J. Med., mars 1972, 52.

42. DEGOTT C. et col.
Hypogammaglobulinemia associated with lymphoma
Arc anat. path. (Paris) - juin 72, 20, 147.

43. DELMAS-MARSALET Y., LEDUC M., LERCHE B., GOUDEMOND M.
Tumeurs du thymus et LED. Etude anatomo-clinique et considération physiopathologique
Presse Med. Paris, 1969, 77, 821.

44. DENNEY D., ROSE R.L.
Myasthénie grave suivie d'un lupus érythémateux disséminé
Neurology 1961, 11, 710,13.

45. DOUROV N., STERNAN J., DECOSTER A., CHAILLY P.
Thymome malin, myasthénie, thyroïdite, syndrome de Gougerot Sjögren, block alvento capillaire
Ann. anat. path. (Paris) 1968, 13, 201.

46. DOUGLAS S.D., GOLDBERG L.S. and FUDENBERG H.H.
Clinical, serologic and leukocyte function studies on patients with idiopathic acquired agammaglobulinemia and their families
Am. J. Med. 1970, 48, 48.

47. DRACHMAN D.B. et col.
Myasthénie grave et glande thyroïde
New Engl. J. Med., 15 fév. 1962, 266, 407.

48. DREYFUSS B., AUBERT P., PATTE D., LEBOLLOCH-COMBRISSON A.
Erythroblastopénie chronique découverte après thymectomie
Nouv. rev. franç. Hémat., 1963, 3, 765.

49. DREYFUSS B., AUBERT P. et col.
Erythroblastopénie chronique et tumeur du thymus : analyse de 43 observations
Nouv. rev. franç. Hémat., 1962, 2, 739.

50. DUMONT J.
Le syndrome de Kaznelson : à propos de 22 observations d'érythroblastopénie chronique apparemment primitive de l'adulte
Thèse de Médecine, Paris, 1967.

51. DURANCE et col.
Myasthénie grave, rhumatoid arthritis and autoimmune haemolitic anemia
Proceeding Royal Society of Med., 1971, 64-69.

52. FAVRES B.
Thymome et lupus érythémateux disséminé. A propos d'une observation
Thèse Méd. Paris, 1970.

53. FELTKAMP T.E.
Autoimmunity in myasthenia and thymoma
Ann. inst. Pasteur, Paris, 1970, 118, 468,72.

54. FELTKAMP T.E., VON DER GELOH, BRUY FF.
Antinuclear factor in myasthenia gravis
Lancet, 1963, 1, 667.

55. FERNANDEZ B.B. et col.
Thymoma, erythroid hypoplasia and myasthenia gravis
Report of a case with ultrastructural study
N. Med. J., fév. 74, 145, 121.

56. FRUCHART M.F.
Anémie hémolytique autoimmune et pathologie du thymus
Thèse de Médecine, Paris, 1972.

57. FUJIMAKI S. et col.
Systemic lupus erythematous and the thymus
Act. Med. Biol. Inigata 16,1.

58. FUNKHAUSER J.W. et col.
Thymoma associated with myocardites and the LE cells
Phenomena
New Engl. J. Med., 1961, 264, 34.

59. GAFNI J., MICHAELI D., HELLER H.
Agammaglobulinémie idiopathique acquise associée au thymome :
analyse de deux cas
New Engl. J. Med., 15 sep. 60, 263, 536.

60. GALBRAITH R.F., SUMMERSKIN W.H.J., MURRAY J.
Systemic lupus erythematous, cirrhosis and ulcerative colitis
after thymectomy for myasthenia gravis
New Engl. J. Med., 1964, 270,5.

61. GEHRMANN G. et col.
Thymoma and agammaglobulinemia
Dtsch Med Wschr, 1965, 90, 1328.

62. GILBERT J.L., HARLEY J.B., MENGOLI M.F., HUGES J.T., ANIDO V.
Thymoma, plasma cell myelome, red cells aplasia and
malabsorption syndrome
Am. J. Med. 44, 820, 1968.

63. GIRONI G., FERRARI M.L.
A case of thymoma, anemia and systemic lupus erythematosus
Osped Maggiore, 1967, 62, 617-634.

64. GOD R.A., KELLY W.D.
Immunological deficiency diseases agammaglobulinemia, Hodgkin disease and BBS
Prog. Allerg., 1962, 6.

65. GODFREY S.
Thymoma with hypogammaglobulinemia in an identical twin
Brit. Med. J. Hail 1964, 91, 1159.

66. GOLDIN H., ROBBINS W.C.
A patient with myasthenia gravis, thymoma and lupus nephritis
Arthritis rhum. 1963, 6, 272,73.

67. GOLSTEIN G. et MACKAY I.R.
The thymus in SLE : a quantitative histopathological analysi and comparaison with stress involution
Brit. Med. J. 1967, 2.

68. GOOD R.A.
Agammaglobulinemia, a provocative experiment of nature
Bull. univ. minn. hosp. et minn. found. 1954, 26,1.

69. GOOD R.A., PETERSON R.D.A., MARTINEZ C. et col.
The thymus in immunobiology : with special reference to autoimmune diseases
Ann. NY Acad. Sci. 124, 73, 1965.

70. GUNN A., MICKIE W., IRVINE W.J.
The thymus in thyroid disease
Lancet 2, 776, 1964.

71. GUY R., FALANGA H.
Observation d'un cas de thymome avec érythroblastopénie et myasthénie grave
An. Med. Canada, 1965, 94, 298.

72. HALPERIN I.C., MINOGUE W.F., KANMINOS Z.P.
Autoimmune hemolytic anemia and myasthenia gravis
New Engl. J. Med., 1966, 275, 663.

73. HAMILTON C.R. et col.
Pure red cell aplasia and thymoma
Johns Hopkins Med. J., nov. 69, 125.

74. HARE W.S., MAC KAY I.R.
Thymic size in lupus erythematosus
Arch. intern. Med., 1969, 124, 241, 477.

75. HAVARD C.W.H., BADLEY-SCOTT R.
Thymic tumor and erythroblastic aplasia
Brit. J. Haemat., 1960, 6, 718.

76. HAVARD C.W.H., PARRIH J.H.
Thymic tumor and erythroblastic aplasia
J. Am. Med. asso. 20/1/62, 179, 142.

77. HAVARD C.W.H. and al.
Thymic tumours and refractory anemia
Scand. J. Haemat. 1965, 5.

78. HELYER B.J., HOWIE J.B.
The thymus and autoimmune diseases
Lancet 1963, 11, 1026.

79. HESS E., GRIGSON J.P., ELIASSON S., ZIFF H.
Lupus erythematosus, antinuclear and antimuscle in myasthenia gravis
J. Lab. Clin. Med. 1962, 60, 884.

80. HINRICHS V.R., STEVENSON T.D.
Thymoma, myasthenia gravis and aplastic anemia
Ohio M. J. 1965, 61, 31.

81. HIRST E. et col.
The syndrome of thymoma red erythroblastopenic anemia A review of 56 cases including 3 cases report Medicine Baltimore
1967, 46, 225.

82. HOLMES M.C., BURNET F.M.
The national history of autoimmune disease in N.Z.B. mice
Ann. Int. Med. 1963, 59, 265.

83. HUMPHREY J. and SKY G.
Diagnostic electromyography
Arch of neurology, 1962, 6, 339.

84. HUTCHIN G.M., HARVEY A.M.
The thymus systemic lupus erythematosus
Bull. Hopkins Hosp. 1964, 115, 355, 78.

85. ISAACS P.
Myasthenia with systemic lupus and palmo-plantar keratosis
Brit. Med. J. 1971, 4, 339-40.

86. JACOX R.F., MONGAN E.S., HANSHAW J.B. and LEDDY J.P.
Hypogammaglobulinemia with thymoma and probable pulmonary infection with cytomegalovirus
New Engl. J. Med., 1964, 271, 1091.

87. JASHMAN D.P., MONTO R.W. and BEDUCK J.W.
Erythroid hypoplastic anemia associated with bekign thymoma
Am. J. clin. path. 1962, 38, 152.

88. JEUNET F.S.
Thymome et syndrome de carence in immunoglobulines
Schweiz Med weschr 1965, 95, 1419.

89. KANO T.
Thymic lesions associated with systemic immune disorder in man
Acta Haemat. Japonica, août 71, 34, 452.

90. KIRK B.W. and FREEDMAN S.O.
Hypogammaglobulinemia, thymoma and ulcerative colitis
Canad. Med. Asso. J., 1967, 96, 1272.

91. KEEH M.K., BIANCHI F.A.
Sarcoidosis with arthrites
AM. rhum. dis., 1964, 23, 463.

92. KISSEL P., DEBRY G., ROYER R., DUC M., FLOQUET J.
Myasthénie grave au cours d'un lupus érythémateux disséminé
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1966, 117, 151-59.

93.KLUG H.
Thymus gland and autoimmune disease
Zeitschriftfus di gesamte innore Hechzin und ihre Grenzgebiete, 1 août 73, 28, 441.

94. KORN D., GELDERMAN A., CAGE G., NATHANSON D. and STRAUSS
Immune deficiencies, aplastic anemia and abnormalities of lymphoid tissue in thymoma
New Engl. J. Med. 1967, 276, 1333.

95. KOUGH R.H. et BARNES W.T.
Thymoma associated with erythroblastopenic aplasia, bullous skin eruption and LE cell phenomena. Report of a case
Ann. of Int. Med. 1964, 1, 308.

96. KRANTZ S.B. et col.
Thymoma and red cell aplasia
New Engl. J. Med., 31 mai 73, 288.

97. LAMBIE A.T., BURROWS B.A. and SOMMERS S.C.
Clinicopathologic conference ; refractory anemia, agammaglobulinemia and mediastinal tumor
Ann. J. clin. path. 1957, 27, 444.

98. LARSSON O. et col.
Thymoma and systemic lupus erythematosus in the same patient
Lancet 1963, 2, 665.

99. LATTES R. and al.
Thymoma and other tumors of the thymus : an analysis of 107 cases
Cancer, 1962, 15.

100. LAWKOWICZ W. and al.
Aregenerative anemia in the course of a so-called benign thymus tumor
Pol. Arch. Med. wewnet, juil. 69, 43, 4073.

101. LEHAR J. and HEARD J.L.
Agammaglobulinemia and thymoma associated with non thymic cancer
Cancer avril 70, T 29.

102. LEMENAGER and al.
Thymoma with erythroblastopenia, dilatation of the bronche, monoclonal paraprotein and medullary plasmocytosis
Rev. tuberc. pneumol. (Paris) sep-oct 72, 36, 966.

103. LENORMAND Y. and al.
Myasthenie, thymome, erythroblastopenia, multiple immunitory disorders and cirrhogenic cytolytic hepatitis in the same patients
Sem. Hôp. Paris, 14 mars 72, 48, 887.

104. LESOBRE R. and al.
Benign thymoma and hypogammaglobulinemia
Presse méd., 31 oct 70, T 78.

105. LEVASSEUR P., ROJAS MIRANDA A., MERCIER M., LE BRIGAND H.
Les thymomes réticulothymocytaires. Aspects cliniques et évolutifs à propos de 80 observations
Ann. chir. thora. et cardio. 1971, 10, 329.

106. LINKE
Thymus tumor mit. lupoïder hepatitis
Schweiz Med wschr, 1965, 15, 1492, 94.

107. LISCHNER H.W. and DI GEORGE A.M.
Role of the thymus in tumoral immunity
Lancet 1969, 11, 1044.

108. MAC FARLIN D.E., BARLOW H., STRAUSS A.J.
Antibodies to muscles and thymus in non myasthenic patients with thymoma clinical evolution
New Engl. Med. 1966, 275, 1321-26.

109. MAC KAY I.R. and DE GAIL P.
Thymic "germinal centres" and plasma cells in systemic lupus erythematosus
Lancet 1963, T 2, 667.

110. MAC KAY I.R., GOLSTEIN G., MAC CONCHIE I.H.
Thymectomy in systemic lupus erythematosus
Brit. Med. J. 1963, 2, 792,94.

111. MAC KAY I.R., MASEL M.; BURNET F.M.
Thymic abnormality in systemic lupus erythematosus
Aust. Ann. Med. 1964, 13, 5-14.

112. MAC KAY I.R., SMALLEY M.
Results of thymectomy in systemic lupus erythematosus. Observation in clinical course and serological reaction
Clin. exp. Imm. 1966, 1, 129,38.

113. MAC KECHNIE H.L., SQUIRE A.H., PLATTS K., PRUZANSKI W.
Thymoma, myasthenia gravis, erythroblastopenic anemia and systemic lupus erythematosus in one patient
Can. Med. Asso. J. 1973, 109, 733-8.

114. MAC LEAN B. and WILSON J.A.C.
Hyperthyroïdie et myasthénie grave
Lancet 8 mai 1954, 88, 19.

115. MAC LEAN L.D., ZAK S.T., VARCO R.L., SOOD R.A.
Tumeur thymique et agammaglobulinémie acquises
Surgery, déc. 56, 6, 40.

116. MAC SWEEN R.H., ANDERSON J.R., MILNE J.A.
Histological appearance of the thymus in systemic lupus erythematosus and rhumatoid arthritis
J. Path. Bact. 1967, 43, 611-19.

117. MAKELA P.E., RUOSTEENOIA R., WAGER O., WALLGREN G.R., JOKINEN E.J.
Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus
Acta Med. Scand. 1964, 175, 777-80.

118. MALLINSON W.J. and al.
Hypogammaglobulinemia with thymoma
Proceeding Roy. Soc. Med. dec 71, T 64.

119. MARMONT A. and al.
Pure erythroblastopenic aplasia associated with thymoma in an adult. Complete remission after immunodepressive therapy
Minerva Med. 5 sep 73, T 64.

120. MARIN M. et col.
L'association myasthénie hyperthyroïdie
Sem. Hôp. Paris, 2 oct 54, 60, 30.

121. MARIN G., VILLALOLOS E., PESEDA Y.J.H.
Timoma y pancytopenia
Rev. clin. esp. (Madrid) 1966, 101, 362.

122. MASAMI MATUSIMA and ASHISUDAT
Tumeur du thymus et BBS
Cong. int. de Tokyo, 1973.

123. MASSON M. et GAMBIER J.
Thymus et myasthénie
La presse médicale, 10 juin 63, 27, 71.

124. MATHEY J., RENAULT P., SAINT FLORENT G., BINET J.P.
A propos de 61 interventions sur le thymus
La presse médicale 1962, 70, 4047, 2191.

125. MATHEY J., GALLEY J.J. et col.
Réflexion sur la chirurgie du thymus et de la loge
Presse médicale 1968, 76, 1553.

126. MAWAS C., BURTIN P.
Tumeur thymique et immunité dans la pathologie du thymus chez l'adulte
Masson éd. 1969, Paris.

127. MICKIEW, BECK J., MAHOHY R.G., HONEIN E.F., FOWLER G.B.
Quantitative radiological and histological studies of the thymus in thyroid disease
Lancet 1, 691, 1967.

128. MIGUERES J., PAILLAS J. et col.
Thymomes malins et syndromes associés, myasthénie, carence en anticorps, syndrome d'autoimmunisation et syndromes hématologiques
Sem. Hôp. Paris 1968, 44, 2809.

129. MILLER J.F. and MITCHELL G.F.
Interaction between thymus cells and bone manow cells in response to antigenic stimulation
In ciba foundation symposium : control processes in multi-cellular organisms
1970 Churchill éd.

130. PIYATA MONDAL
A consideration for the relationship between pure red cell anemia and thymus, with report of two cases
Acta Haemat. Jap. Aug. 71, T 34.

131. MONGAN E.S., KERN W.A. and TERRY R.
Hypogammaglobulinemia with thymoma, hemolytic anemia and disseminated infection with cytomegalovirus
Ann int Med. 1966, 65, 548.

132. MURRAY W.D. and WEBB J.N.
Thymoma associated with hypogammaglobulinemia and pure red cell aplasia
Am. J. Med. 1966, 41, 974.

133. NICROSINI H. and TARASCHI G.
Un cas de tumeur du thymus avec érythroblastopénie et polymyosite
Siot Nerv, 17, 1965.

134. OPSAHL R.
Thymus, karcinoms, aplastic anemia
Norsk Hag. Laegevichensk 1939, 2, 1835.

135. OOSTERHUIS H.J. et col.
Myasthénie gravis associated with thymoma and aplastic anemia
Med. J. Geneesk 1965, 109, 309.

136. ORTEGA J.A. and al.
Syndrome with thymic dysplasia and aplastic anemia
Am. J. dis. child. nov 72, T 124.

137. PANSKY B., HOUSE E.L. and CONE L.A.
An insulin like thymic factor
Diabete 1965, T 14.

138. PERLO U.P., SCHWAB R.S., VIET H., ASSERMAN K.E., GERKIN S.
Myasthenie gravis : evaluation of treatment in 1355 patients
Neurology 1966, 16, 5, 411.

139. PERLO V.P., FLAX M.H., MOHR J.P.
Severe headache in a woman with systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis
New Engl. J. Med. 1968, 278, 266-274.

140. PETERSEN P., LUND J.
Systemic lupus erythematosus following thymectomy for myasthenia gravis
Danish Med. Bull. 1964, 60, 130-5.

141. PIZZUTO CHAVEZ J. et col.
Thymoma, pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia case report
Rev. invest. cli. oct-déc 69, T 21.

142. PROSAD R. et LEVI J.E.
Myopathie thyreotoxique et myasthénie grave
J. clin. endocr. avril 55, 404.

143. RADEMECKER M., OGER A., LAMBERT P.H.
Erythroblastopénie et tumeur du thymus
Presse méd. 1964, 72, 1115.

144. RAMOS A.J.
Diagnostic problems : presentation of a case
JAMA 1956, 160, 1317.

145. RAYEMON P., DELMAS MARSALET Y., LEFEBVRE J., MILBRED G., PONTE C., REMY J.
Aspects actuels de la pathologie du thymus
Lille Medical, 1967, 12.

146. RECORDIER A.M., SERRATRICE G., ROUX H.
Sur un cas d'association de myasthénie et de nodule thyroïdien chaud autonome
Sem. Hôp. Paris, 1966, 19.

147. REMIGIO P.A.
Granulomatous thymoma associated with erythroid hypoplasia
Am. J. clin. path. janv. 71, T 55.

148. RIVER G.L. et col.
Erythroid aplasia following thymectomy : report of a case with a positive lupus erythematosus cell preparation and elevated plasma erythropoietin level
JAMA Med An. 1966, 197.

149. ROBBIN J.J. et BURKIE J.S.
Myasthénie grave associée à une hyperthyroïdie : relation d'un cas et revue de la littérature
Ann. int. Med. avril 1960, 404.

150. ROGERS B.H., MANALIGOD J.R., BLAZEK N.V.
Thymoma associated with pancytopénia and hypogammaglobulinemia. Report of a case and review of literature
Am. J. Med. 1968, 44, 154.

151. ROLAND A.S. et col.
The syndrome od benign thymoma and primary aregenerative anemia (analysis of 43 cases)
Am. J. Med. Sc. 1964, 247, 719.

152. ROOT G.T., JERNIGAN S.K., WALLER E., CHRISTENSEN B.H.
Problem of thyroidectomy in patients with hyperthyroidism and associated myasthenia gravis
Arch. Surg. 1962, T 85.

153. ROSS J.F., FINCH S.C., STRIEDER J.W., STREET R.B.
The simultaneous occurence of benign thymoma and refractory anemia
Blood 1954, 9, 935.

154. RUBIN M., STRAUS B. and ALLEN L.
Clinical disorders associated with thymic tumors
Arch. int. Med. 1964, 114, 393.

155. RUNDLE L.G., SPARKS F.P.
Thymome et dermatomyosites
Arch. path. 1963, 75, 276.

156. SAEGESSER F. et ZOUPANOS G.
Thymome et carence immunitaire acquise en immunoglobulines
Ann. chir. tho. et cardio. 1968, 7, 1167.

157. SAEGESSER et col.
Tumeur du thymus et syndromes immunologiques, hématologiques et paranéoplasiques parfois associés
Lyon chirur. mars avril 64.

158. SCHILLER K.F.R., SNYCLER L.M., VALLOTTON M.B.
Gastric, haematological and immunological abnormalities in Hashimoto's thyroiditis
GUT 1967, 8, 582.

159. SCHMID J.R., KIELY J.M., HARRISSON E.G., BAYRD E.D. and PEASE G.L.
Thymoma associated with pure red cell agenesis
Cancer, 1965, 18, 216.

160. SEEWANN H.L. et col.
Aplastic anemia in thymoma
Med. Klin. 10 nov 72, 67, 1477.

161. SELGRAD P. and al.
Coincidence of thrombopenic hypersplenism and aplastic anemia with thymoma
Dtsch Med Wochenschr 3 déc 71, 96 passim.

162. SHERMANN J.D., BANAS J.S., EDWARDS T.L., Mc MAHON H.E. and PATTERSON J.F.
A syndrome od diarrhea, thymoma and hypogammaglobulinemia
Gastroenterology, 1966, 51, 681.

163. SIGUIER F., BETOURNE Cl, METHE G., CAQUET L., MILHOUD A., KAHN F.
L'association tumeur thymique - aplasie médullaire
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 13, 805.

164. SIGUIER F. et col.
Erythroblastopénie, myasthénie, cellules de Hargraves, tumeur thymique : étude d'une observation d'évolution favorable
Ann. Med. Int., 1969, 120, 561.

165. SILVER S. et OSSERMAN J.
Hyperthyroïdie et myasthénie grave
J. Mount Sinai Hosp. nov déc 1967, n° 6.

166. SIMPSON J.A.
Immunological disturbances in myasthenia gravis with a report of Hashimoto's disease developing after thymectomy
J. Neurol· Neurosurg. psychiat., 1964, 27, 485-92.

167. SINGH B.N. and al.
Thymoma presenting with polyserositis and the lupus erythematosus syndrome
Aust. Ann. Med. 1969, 18, 55-58.

168. SOUQUET et col.
Erythroblastopénie et déficit en immunoglobulines après cobalthérapie d'un thymome évoluant depuis 26 ans
Le poumon et le coeur, 1970, 26, 1203.

169. STRAUS A.J.L., SMITH C.W., CAGE G.W., VAN DER GELD H.W.R., Mc FARLIN D.E.
Further studies on the specificity of presumed immune association of myasthenia gravis and consideration of possible pathogenic implications
Ann. New York Acad. Sciences, 1966, 135, 557.

170. TAIT B.
Systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis and idiopathic epilepsy.
Communication au second congrès de la S.E.A.P. A.L. 14-18 février 72, Auckland New Zealand.

171. TAKIGAWA M., HAYAKAWA M.
Thymoma with systemic lupus erythematosus, red blood cell aplasia and Herpes virus infection
Arch. Dermato 1974, 110, 99-112.

172. TULERMAN A., AMIGO A.
Thymoma associated with anemia
Cancer 1968, 21, 1212.

173. TAN R.S.
Thymoma, acquired hypogammaglobulinemia, lichen planus, alopecia areata
Proceeding Roy. Soc. Med. mars 74, 67, 196.

174. TEOH P.C. and al.
Acquired pure red cell aplasia in adults
Med. J. Aust. 25 août 73, T 2.

175. TEVELDE K., HUBER J., VAN DER SLIKKE L.B.
Primary acquired hypogammaglobulinemia, clinical and genetic aspects of nine cases
Acta Med. Scand. 1964, 176, 1.

176. THEVENARD A. et MARQUES J.M.
Myasthénie, tumeur du thymus et aplasie (ou hypoplasie de la moelle osseuse) : à propos d'un cas suivi depuis 13 ans
Rev. neurol. 1955, 93, 597.

177. TURIAF J., BATTEST J.P., MENAULT M. et LE BRIGAND H.
Thymome et hypogammaglobulinémie (A propos de deux nouvelles observations)
Ann. Med. Int. (Paris) 1970, 121, 855.

178. VASADA P.J. et col.
Thymoma associated with pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia
Post grad. Med. déc. 73, T 54.

179. WALLER E.E., RAZAVI M., PICCHI S.
Myasthénie grave et hyperthyroïdie. Deux observations rapportées
California Med. nov. 1963, 405.

180. WATANABE H.
A pathological study of thymoma
Acta patho. Jap. 1966, 16.

181. WEICHKHART G.D., REDMOND A.T.
Myasthénie grave et hyperthyroïdie : relations de deux cas et revue de la littérature
Ann. Int. Med. juin 1960, n° 6.

182. WEINBAUM J.G. and THOMSON R.F.
Erythroblastic hypoplasia associated with thymic tumor and myasthenia gravis
Am. J. clin. path., 1955, 25, 761.

183. WHITE R.G., MARSHALL A.H.E.
The autoimmune response in myasthenia gravis
Lancet 1962, 2, 120-23.

184. WOLF S.M., BARROWS H.S.
Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus
Lancet 1962, 2, 120-23

185. WOLLHEIM F.A., BELFRAGE S., COSTER C. and LINDHOLM H.
Primary acquired hypogammaglobulinemia, clinical and genetic aspects of nine cases
Acta Med. Scand., 1964, 176, 1.

186. WRIGHT R., KERR J.H.
Autoimmunity in myasthenia gravis
Clin. exp. imm. 1967, 2, 93-101.

187. ZOUPANOS G. and al.
Thymic tumor and associated syndromes
Rev. Med. suisse romande, fév. 71, 91, 121.

188. ZOUPANOS G. and al.
Erythroblastopenia, anemia and presence of LE cells in the blood in the same patient
Schweiz Med woch Chenschr 31 oct. 70, 100, 1885.